

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	45
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	53
4.1.1 Mortalität.....	56
4.1.2 Morbidität.....	57
4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	63
4.1.4 Verträglichkeit.....	65
4.1.5 Subgruppenanalysen.....	68
4.1.6 Gesamtschau.....	69
4.2 Methodik.....	74
4.2.1 Fragestellung.....	74
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	76
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	81
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	81
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	81
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	84
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	85
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	86
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	90
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	90
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte.....	91
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	92
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	93
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	113
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit.....	117
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen.....	118
4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methodik.....	120
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	123
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	124
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	125
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	126
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	128
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen.....	129
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	131
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	134

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	134
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	136
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	138
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	140
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	142
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	153
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	154
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	162
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	163
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	166
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	167
4.3.1.2.1.7	Endpunkte	167
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	168
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	169
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	169
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	171
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	173
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT	175
4.3.1.3.1.2	Morbidität – MOD-PFS – RCT	179
4.3.1.3.1.3	Morbidität – HemPFS – RCT (ergänzend dargestellt)	196
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Ansprechrate CHR – RCT (ergänzend dargestellt) ..	200
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Zeit bis zum Erreichen des CHR – RCT (ergänzend dargestellt)	205
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l – RCT (ergänzend dargestellt)	213
4.3.1.3.1.7	Morbidität – Organansprechraten – RCT (ergänzend dargestellt) ..	220
4.3.1.3.1.8	Morbidität – Zeit bis zum Organansprechen – RCT	231
4.3.1.3.1.9	Morbidität – Organprogressionsraten – RCT (ergänzend dargestellt)	253
4.3.1.3.1.10	Morbidität – Zeit bis zur Organprogression – RCT	259
4.3.1.3.1.11	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT.....	266
4.3.1.3.1.12	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT	282
4.3.1.3.1.13	Morbidität – EORTC QLQ Einzelitems – RCT	357
4.3.1.3.1.14	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT	389
4.3.1.3.1.15	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen – RCT	438
4.3.1.3.1.16	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	460

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	633
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	634
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen	641
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität	681
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	876
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	971
4.3.1.3.2.6	Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen.....	992
4.3.1.3.2.7	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	992
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	992
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	993
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	993
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	993
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	993
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	994
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	994
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	996
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	996
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	996
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	997
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	997
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	998
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	998
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	999
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	999
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	1000
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	1000
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	1000
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	1001
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	1001
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	1002
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	1002
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1002
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1002
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1004
4.4.2.1	Mortalität	1005
4.4.2.2	Morbidität	1005
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	1011
4.4.2.4	Verträglichkeit	1013
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	1017
4.4.2.6	Gesamtschau	1017

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1022
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1022
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1022
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1023
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1023
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	1023
4.6	Referenzliste.....	1024
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		1034
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		1038
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		1041
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		1043
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		1135
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		1172
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT		1222
Anhang 4-H : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ, HLT oder PT definierten <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i>		1327
Anhang 4-I : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (mit signifikantem und nicht-signifikantem p-Interaktionswert)		1333

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	70
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung	79
Tabelle 4-3: Zusammenfassung klinischer Studien mit NT-proBNP als Prädiktor für klinisches Outcome	96
Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie ANDROMEDA	119
Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie ANDROMEDA	126
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-14: Dosisintensität und relative Dosisintensität in der Studie ANDROMEDA	165
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i>	175
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität – <i>MOD-PFS</i>	179
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>MOD-PFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität – <i>MOD-PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182

Tabelle 4-23: Anzahl der in die Analyse eingehenden Ereignisse je Komponente des kombinierten Endpunktes <i>MOD-PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur schweren Organschädigung</i>	188
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur schweren Organschädigung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur schweren Organschädigung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression</i>	192
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	193
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität – <i>HemPFS</i>	196
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>HemPFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität – <i>HemPFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität – <i>Ansprechrate CHR</i>	200
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Ansprechrate CHR</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate CHR</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR</i>	205
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l</i>	213
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität – <i>Organansprechraten</i>	220
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Organansprechraten</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – <i>Kardiale Ansprechraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – <i>Renale Ansprechraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – <i>Hepatische Ansprechraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum Organansprechen</i>	232
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum Organansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum hepatischen Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität – <i>Organprogressionsraten</i>	253
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Organprogressionsrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – <i>Kardiale Progressionsraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – <i>Renale Progressionsraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – <i>Hepatische Progressionsraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur Organprogression</i>	259
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur Organprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Organprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i>	266
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 1. Datenschnitt	268
Tabelle 4-63: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	282
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 1. Datenschnitt.....	285
Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	292
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	298
Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	315
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	357
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ Einzelitems</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	358
Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Kribbeln an Händen und Füßen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	360
Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	362
Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	363

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	365
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	371
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	389
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	391
Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	396
Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>SF-36v2 Summenskalen</i>	438
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>SF-36v2 Summenskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	440

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>SF-36v2</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 1. Datenschnitt	441
Tabelle 4-105: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>SF-36v2 MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Tabelle 4-106: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>SF-36v2 PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	445
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>SF-36v2 Summenskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	460
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	462
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	466
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> , 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.....	474
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , 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	493
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> , 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.....	499
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	502
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	512
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	518
Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	522
Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	526

Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	534
Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	542
Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	550
Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Leukopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	558
Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SMQ Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	566
Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	574
Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Reaktivierung eines Herpes zoster</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	582
Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	590
Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	598
Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Herzerkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	606
Tabelle 4-129: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	614
Tabelle 4-130: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	622
Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Verträglichkeit - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	630
Tabelle 4-132 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	635
Tabelle 4-133: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie ANDROMEDA und die genannten Effektmodifikatoren	643
Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>HemPFS</i>	681
Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Ansprechrate CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	686
Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	689
Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC < ULN, der iFLC ≤ 20 mg/l, der dFLC < 10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	692

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Kardiale Ansprechraten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	709
Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Renale Ansprechraten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	710
Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	713
Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	715
Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i>	717
Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i>	723
Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i>	730
Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i>	748
Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i>	780
Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i>	795
Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i>	828
Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i>	842
Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i>	852
Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i>	866
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i>	876
Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i>	894
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i>	916
Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i>	938
Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS</i>	960

Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PT <i>Lymphopenie</i>	971
Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PT <i>Leukopenie</i>	978
Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt SMQ <i>Blutungen</i>	981
Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>SOC</i> <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	984
Tabelle 4-161: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	992
Tabelle 4-162: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	994
Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	994
Tabelle 4-164: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	995
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	995
Tabelle 4-166: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	995
Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	997
Tabelle 4-168: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	998
Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	998
Tabelle 4-170: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	999
Tabelle 4-171: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	1001
Tabelle 4-172: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	1001
Tabelle 4-173: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	1018
Tabelle 4-174: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	1022
Tabelle 4-175 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	1043
Tabelle 4-176 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA.....	1121
Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ANDROMEDA	1136
Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ANDROMEDA (54767414AMY3001)	1173

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	178
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MOD-PFS (IPCW)</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	184
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MOD-PFS (Therapiewechsel zensiert)</i> , ITT-Population 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	185
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert)</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	186
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur schweren Organschädigung (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	191
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	195
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>HemPFS</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	199
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	209
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	210
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	211
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	212
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA... 217	217
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	218
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	219
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	237

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	238
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	239
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA....	240
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	243
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	244
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	245
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA....	246
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	249
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	250
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	251
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA....	252
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA...	263
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA...	264
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur hepatischen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA...	265
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	276
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	277
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	278

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	279
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	280
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	281
Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und</i> <i>Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299
Abbildung 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle</i> <i>Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	300
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> <i>Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	306
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und</i> <i>Erbrechen Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	307
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> <i>Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	308
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> <i>Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	309
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> <i>Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	310
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> >= <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	311

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	312
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	313
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	314
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	320
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	321
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	322
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	323
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	324
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	325
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	326
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	327
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	328
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	334
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	335

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	336
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	337
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	338
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	339
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	340
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	341
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	342
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	348
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	349
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	350
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	351
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	352
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	353
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	354

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	355
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	356
Abbildung 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Kribbeln an Händen und Füßen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	361
Abbildung 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	363
Abbildung 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	368
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	369
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	370
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	374
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	375
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	376
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	380
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	381
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	382
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	386

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	387
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	388
Abbildung 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Abbildung 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	395
Abbildung 4-100: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	397
Abbildung 4-101: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Abbildung 4-102: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Abbildung 4-103: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	401
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	405
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	406
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	407
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	408
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	409
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	410
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	414
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	415

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	416
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	417
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	418
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	419
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	423
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	424
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	425
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	426
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	427
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	428
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	432
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	433
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	434
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	435

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	436
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	437
Abbildung 4-128: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>SF-36v2 MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	444
Abbildung 4-129: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>SF-36v2 PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verbesserung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	452
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verbesserung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	453
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	454
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	455
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 10,80 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	456
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 10,05 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	457
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 10,80 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	458
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 10,05 Punkte</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	459
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	469
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	470
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	471
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	472
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	473
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Tremor</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	489

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT Husten mit Auswurf</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	490
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	491
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	492
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokaliämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	498
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	521
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	525
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	529
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	530
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	531
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	532
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	533
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	537
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	538
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	539

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	540
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	541
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	545
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	546
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	547
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	548
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	549
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	553
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	554
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	555
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	556
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	557
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	561
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	562

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	563
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	564
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	565
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	569
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	570
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	571
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	572
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	573
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	577
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	578
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	579
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	580
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	581

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	585
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	586
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	587
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	588
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	589
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	593
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	594
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	595
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	596
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	597
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	601
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	602
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	603

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA..	604
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA..	605
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Herzerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	609
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Herzerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	610
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Herzerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	611
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Herzerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	612
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Herzerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	613
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	617
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	618
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	619
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	620
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	621
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	625

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	626
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	627
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	628
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	629
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	632
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>HemPFS</i> , Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	683
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>HemPFS</i> , Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	684
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>HemPFS</i> , Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	685
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	690
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	691
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC $< ULN$ (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i> , Kategorie <i>ja</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	696
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC $< ULN$ (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i> , Kategorie <i>nein</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	697
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤ 20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i> , Kategorie <i>ja</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	698

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i> , Kategorie <i>nein</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	699
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	700
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	701
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium IIIa/IIIb</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	702
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i> , Kategorie <i>ja</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	703
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i> , Kategorie <i>nein</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	704
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	705
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	706
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	707
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS ≥1</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	708
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	714
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	715
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	719

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>>=65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	720
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	721
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	722
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	726
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	727
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alkalische Phosphatase</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	728
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alkalische Phosphatase</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	729
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus zu Baseline</i> , Kategorie <i><60 ml/min</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	735
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus zu Baseline</i> , Kategorie <i>>=60 ml/min</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	736
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	737
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>>=65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	738
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	739
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	740

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	741
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	742
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	743
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	744
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	745
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	746
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>>=65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	747
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i> , Kategorie <i><60 ml/min</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	756
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>>=60 ml/min</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	757
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	758
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	759
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	760
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i><=65 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	761
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>65 kg bis 85 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	762

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie >85 kg, ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	763
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus zu Baseline</i> , Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	764
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus zu Baseline</i> , Kategorie >=60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	765
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für</i> <i>Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	766
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für</i> <i>Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	767
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	768
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	769
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit</i> <i>Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	770
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit</i> <i>Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	771
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit</i> <i>Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	772
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit</i> <i>Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	773
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit</i> <i>Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium IIIa/IIIb</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	774
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> >= MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <=65 kg, ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	775

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>65 kg bis 85 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	776
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>85 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	777
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Erreichen eines dFLC-Ansprechens</i> , Kategorie <i>ja</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	778
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Erreichen eines dFLC-Ansprechens</i> , Kategorie <i>nein</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	779
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	784
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	785
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	786
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	787
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	788
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	789
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	790
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	791
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	792
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	793

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie >=65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	794
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen</i> <i>Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i> , Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	804
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen</i> <i>Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i> , Kategorie >=60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	805
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	806
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	807
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Renales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	808
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <=65 kg, ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	809
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	810
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie >85 kg, ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	811
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i> , Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	812
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i> , Kategorie >=60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	813
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine</i> <i>Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	814
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> >= <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine</i> <i>Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT- Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	815

Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	816
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	817
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Geschlecht männlich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	818
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Geschlecht weiblich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	819
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	820
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	821
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium IIIa/IIIb</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	822
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	823
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	824
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	825
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Erreichen eines dFLC-Ansprechens</i> , Kategorie <i>ja</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	826
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Erreichen eines dFLC-Ansprechens</i> , Kategorie <i>nein</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	827
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	832

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	833
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	834
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS \geq 1</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	835
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	836
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	837
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	838
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>t(11;14) (FISH)</i> , Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	839
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	840
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS \geq 1</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	841
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium I</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	845
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium II</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	846
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Kardiales Stadium zu Baseline</i> , Kategorie <i>Mayo-Stadium IIIa/IIIb</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	847
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Erreichen eines dFLC-Ansprechens</i> , Kategorie <i>ja</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	848
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Erreichen eines dFLC-Ansprechens</i> , Kategorie <i>nein</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	849

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	850
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS \geq 1, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	851
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	856
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	857
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	858
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS \geq 1, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	859
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	860
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	861
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe $t(11;14)$ (FISH), Kategorie <i>anomal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	862
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte Subgruppe $t(11;14)$ (FISH), Kategorie <i>normal</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	863
Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	864
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS \geq 1, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	865
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Kardiales Stadium zu Baseline, Kategorie Mayo-Stadium I, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	869
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Kardiales Stadium zu	

<i>Baseline, Kategorie Mayo-Stadium II, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	870
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Kardiales Stadium zu Baseline, Kategorie Mayo-Stadium IIIa/IIIb, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	871
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Kategorie ja, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	872
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Kategorie nein, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	873
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	874
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS \geq1, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	875
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie \leq65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	881
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	882
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	883
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	884
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	885
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	886
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie \geq65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	887
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	888

Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	889
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	890
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	891
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	892
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	893
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	900
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	901
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>\leq65 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	902
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>65 kg bis 85 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	903
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>85 kg</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	904
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	905
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	906
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine</i>	

<i>Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	907
<i>Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste B, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	908
<i>Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Zyto genetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	909
<i>Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Zyto genetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	910
<i>Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie \leq65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	911
<i>Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie $>$65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	912
<i>Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie $>$85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	913
<i>Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	914
<i>Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste B, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	915
<i>Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie \leq65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	923
<i>Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie $>$65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	924
<i>Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie $>$85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	925
<i>Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	926

Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	927
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	928
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	929
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	930
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	931
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	932
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	933
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	934
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	935
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	936
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	937
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	944
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq65 Jahre</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	945

Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	946
Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie > 65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	947
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie > 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	948
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	949
Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	950
Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste A</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	951
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten</i> , Kategorie <i>Liste B</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	952
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	953
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	954
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	955
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie > 65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	956
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie > 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA	957
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe <i>Länder, die typischerweise</i>	

<i>eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	958
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste B, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	959
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verbesserung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte, Subgruppe $t(11;14)$ (FISH), Kategorie <i>anomal</i>, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	964
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verbesserung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte, Subgruppe $t(11;14)$ (FISH), Kategorie <i>normal</i>, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	965
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i>, Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	966
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i>, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	967
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MCS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 5 Punkte, Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i>, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	968
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i>, Kategorie <i>ja</i>, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	969
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe <i>Kardiale Beteiligung zu Baseline</i>, Kategorie <i>nein</i>, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	970
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i>, Kategorie <60 ml/min, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	974
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i>, Kategorie ≥ 60 ml/min, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	975
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i>, Kategorie <60 ml/min, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	976
Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe <i>Nierenfunktionsstatus</i>, Kategorie ≥ 60 ml/min, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA</i>	977

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	979
Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	980
Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	982
Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	983
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	987
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	988
Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i><=65 kg</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	989
Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>65 kg bis 85 kg</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	990
Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Subgruppe <i>Gewicht zu Baseline</i> , Kategorie <i>>85 kg</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA.....	991
Abbildung 4-430: Flowchart zur Studie ANDROMEDA (1. Datenschnitt: primäre Analyse 14.02.2020, ITT-Population).....	1171

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
AL	Amyloidogene freie Leichtketten(Amyloid Light-chain)
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANS	Autonomes Nervensystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
ATTR	Transthyretin
AV	atrioventrikulär
BDex	Bortezomib plus Dexamethason
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
Bor	Bortezomib
bzw.	beziehungsweise
C	Cyclophosphamid
ca.	circa
CHR	Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trial
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRF	Erhebungsbogen (Case report Form)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cTn	Kardiale Troponine
cTnI	Troponin I

Abkürzung	Bedeutung
cTnT	Troponin T
CTR	Clinical Trials Registry
CyBorD	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (Synonym: VCd)
CYP3A4	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A Mitglied 4 (Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4)
CyTDex	Cyclophosphamid plus Thalidomid und Dexamethason
D	Daratumumab
d	Dexamethason
d. h.	das heißt
Dara SC+CyBorD	Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (Synonym: Dara SC+VCd)
del	Deletion
Dex	hochdosiertes Dexamethason
dFLC	Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
D-VCd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
etc.	et cetera
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation 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 20

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-OV28	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28
EORTC QLQ-PR25	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Free Light Chain
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HemPFS	Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival)
Hg	Quecksilber (Hydrargyrum)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
HTA	Health Technology Assessment
i.v.	intravenös
IABP	Intra-Aortale Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump)
IACC	Internationale Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria)
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator)

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
iFLC	beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain)
IPCW	Methode der inversen Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse Probability of Censoring Weight)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IWRS	interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Lenalidomid
l	Liter
LVAD	linksventrikuläres Assistenzsystem (Left Ventricular Assist Device)
m ²	Quadratmeter
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCS	Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MDex	Melphalan plus Dexamethason
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance)
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MOD-EFS	Schwere Organschädigung-Ereignisfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Event Free Survival)
MOD-PFS	Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival)
MP	Melphalan plus Prednison
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
M-Protein	Monoklonales Protein
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	Nicht verfügbar
NCI	National Cancer Institute
NE	nicht auswertbar (Not Evaluable)
NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCS	Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PNS	Peripheres Nervensystem
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
Q	alle (quaque)

Abkürzung	Bedeutung
QT	Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit)
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcF	Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
rHuPH20	rekombinante Hyaluronidase PH20 Enzym (recombinant hyaluronidase PH20 enzyme)
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SA	sinoatrial
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SF 36v2	36 Item Short Form Health Survey Version 2
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVR	anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
T	Thalidomid
t	Translokation
t	Zeit (time)
TDex	Thalidomid plus Dexamethason (mittlere Dosis)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
uFLC	unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain)
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs (upper limit of normal)

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
v	Version
V	Bortezomib
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (Synonym: CyBorD)
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs	versus
W	Woche (week)
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten- (AL-) Amyloidose im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.“

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.“

Datenquellen

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie 54767414AMY3001 (Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason vs. Cyclophosphamid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, NCT03201965, im Folgenden „ANDROMEDA“) bewertet. Die Studie ANDROMEDA ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab werden prospektive randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib 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 mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie 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 ANDROMEDA 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 ANDROMEDA.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

In diesem Dossier werden die folgenden Endpunkte der Studie ANDROMEDA zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival, MOD-PFS)
 - Zeit bis zum Organansprechen: Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen
 - Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur kardialen, renalen Progression
 - EQ-5D VAS Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
 - EORTC QLQ Einzelitems
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - SF-36v2 Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS), Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS)
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden in diesem Dossier die folgenden, für das Verständnis der Indikation und der Therapie bedeutsamen Endpunkte präsentiert:

- Morbidität
 - Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival, HemPFS)
 - Ansprechrate hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response, CHR)
 - Zeit bis zum Erreichen des CHR
 - Zeit bis zum Erreichen der beteiligten freien Leichtketten < oberer Grenzwert (involved Free Light Chain, iFLC < upper limit of normal, ULN), der iFLC ≤ 20 mg/l, der Differenz zwischen iFLC und uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain, dFLC) <10 mg/l
 - Organansprechraten: Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate
 - Organprogressionsraten: Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate
 - Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur hepatischen Progression

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie ANDROMEDA zeigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) im direkten Vergleich zu Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd). Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden benannt. Die in der Studie ANDROMEDA verwendete Kombination VCd wurde vom G-BA in der G-BA Beratung im Oktober 2020 als ein geeigneter Komparator für die patientenindividuelle Therapie im Rahmen einer klinischen Studie festgelegt. Der Zusatznutzen wird für Patienten in der Zielpopulation abgeleitet, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

Die Eignung der Teilnehmer der Studie ANDROMEDA für eine Behandlung mit VCd ist gegeben: Die Studienteilnehmer sind aufgrund ihres Allgemeinzustandes und hinsichtlich der Schwere des Herzbefalls für eine Dreifachkombinationstherapie geeignet. Die Gabe von Bortezomib ermöglicht eine schnelle Leichtkettenreduktion, was bei den Patienten in der Studie ANDROMEDA mit im Median zwei beteiligten Organen zur Verbesserung der Organfunktion und der Lebenserwartung zielführend ist. Eine Bortezomib-basierte Therapie wird für die in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen transplantationsgeeigneten und -ungeeigneten Patienten als Erstlinientherapie empfohlen. Durch den Ausschluss sowohl von Patienten mit Grad 1 schmerzhafter oder Grad 2 sensorischer peripherer Neuropathie, als auch von Patienten mit Kontraindikationen gegen Bortezomib, welche laut Fachinformation u.a. schwere Neuropathien umfassen, aus der Studie ANDROMEDA stehen keine Kontraindikationen der Gabe von Bortezomib entgegen. Aufgrund des Bedarfs einer schnellen Leichtkettenreduktion durch eine Bortezomib-basierte Therapie und der Notwendigkeit auf eine Melphalan-basierte Therapie zu verzichten, um die Möglichkeit einer Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT als Folgetherapie nach der Studie ANDROMEDA zu erhalten, ist die Kombination VCd unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden die geeignete medikamentöse Dreifachkombination im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilnehmer der Studie ANDROMEDA. Die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA ist somit VCd geeignet.

4.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Häufige Gründe für den Tod von AL-Amyloidose-Patienten sind ein Herz- oder Nierenversagen. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist in der Indikation AL-Amyloidose daher die Folge einer Verbesserung der Organfunktion, welche durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten erreicht wird.

In der Studie ANDROMEDA sind im Behandlungsarm mit Daratumumab 13,8 % der Patienten und im Kontrollarm 15,0 % der Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 11,37 Monaten wird das mediane Gesamtüberleben in keinem der Behandlungsarme erreicht. Die Daten zum *Gesamtüberleben* sind unreif. Es sind bisher keine signifikanten Unterschiede im *Gesamtüberleben* zwischen den Studienarmen zu beobachten (HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056).

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

4.1.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen*, *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression*, *Zeit bis zur Schwere Organschädigung*, *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ Einzelitems* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)*, *Wert der beteiligten freien Leichtketten (iFLC) <ULN (upper limit of norm)*, *iFLC <=20 mg/l*, *Differenz zwischen den beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (dFLC) <10 mg/l*, *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* dargestellt.

Zeit bis zum Organansprechen und Zeit bis zur Organprogression

Das primäre organbezogene Therapieziel ist die Verbesserung der Organfunktion, das sogenannte Organansprechen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz bei etwa 60 - 75 % und die Niere bei ca. 50 - 70 % der Patienten. Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen.

Zeit bis zum kardialen Ansprechen

Eine kardiale Beteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher und die Veränderung der kardialen Funktion ist somit patientenrelevant.

Die Verbesserung der kardialen Funktion ist zudem von besonderer Bedeutung für die Verlängerung des Überlebens, da ihr positiver Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu anderen Organschäden am größten ist. Palladini et al. 2012 validierten das *kardiale Ansprechen* in der in der Studie ANDROMEDA gewählten Operationalisierung basierend auf der Assoziation mit dem Überleben in großen Patientenpopulationen als Surrogatendpunkt für klinische Studien. Merlini et al. fassen alle verfügbare Evidenz zur Validierung des NT-proBNP in einem Review zusammen und kommen zu dem Schluss, dass NT-proBNP analytisch validiert und klinisch qualifiziert als Surrogatendpunkt für das Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose ist. NT-proBNP ist bei der Erhebung des kardialen Ansprechens in der Studie ANDROMEDA vorrangig relevant, da lediglich 7 % der Studienpopulation ein NYHA-Stadium III hatten und sich damit für ein kardiales Ansprechen basierend auf einer Verbesserung des NYHA-Stadiums um ≥ 2 Klassen qualifizieren. Wie in den Daten von

Palladini et al. gezeigt wurde, ist zudem davon auszugehen, dass diese Patienten ebenfalls ein Ansprechen im Sinne des NT-proBNP hatten.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für die *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 7,49 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die 68 % höhere Wahrscheinlichkeit, ein kardiales Ansprechen zu erreichen.

Zeit bis zur kardialen Progression

Die kardiale Progression stellt einen wichtigen Verlaufswert für die Therapie dar und ist somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose assoziiert.

Es zeigt sich für die *Zeit bis zur kardialen Progression* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705). Die mediane Zeit bis zur kardialen Progression wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zeit bis zum renalen Ansprechen

Die Nierenmanifestation verursacht häufig eine Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate. Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Die Veränderung der Nierenfunktion ist somit patientenrelevant. Wenn die amyloidogene Niere nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und damit zu einer Dialysepflichtigkeit fort. Für Patienten mit primärer Nierenbeteiligung ist die Verlängerung des renalen Überlebens, d. h. die Verlängerung der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit, das wichtigste Behandlungsergebnis. Eine Dialyse ist eine zeitaufwendige, den Patienten in seinem Alltag deutlich einschränkende Behandlung, die mit einer eingeschränkten Lebensqualität einhergeht. Das *renale Ansprechen* ist ein anerkannter Verlaufsparemeter und somit patientenrelevant. Es ist zudem mit längerem renalem Überleben von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert.

Es zeigt sich für die *Zeit bis zum renalen Ansprechen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,37 [1,63; 3,43]; p<0,0001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die ca. 2,4-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit eines *renalen Ansprechens*, das mit einem um 11,95 Monate früheren *renalen Ansprechen* im Vergleich zum Kontrollarm einhergeht.

Zeit bis zur renalen Progression

Die *renale Progression* ist ein anerkannter Verlaufsparemeter und somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren renalen Überleben assoziiert.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für die *Zeit bis zur renalen Progression* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,51 [0,29; 0,90]; p=0,0208). Die mediane *Zeit bis zur renalen Progression* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine *renale Progression* zu erleiden, um 49 %.

Zeit bis zur schweren Organschädigung

Die terminale Organschädigung von Herz bzw. Niere ist in der Studie ANDROMEDA definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) bzw. als Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation. Die *Schwere Organschädigung* ist Teil des kombinierten Endpunkts *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers für kombinierte Endpunkte. Terminale Organschäden sind potenziell lebensbedrohlich und von prognostischer Relevanz. Sie erfordern als letztmögliche Therapieoption schwerwiegende medizinische Prozeduren. Sowohl eine durch einen schweren Organschaden bedingte Transplantation, Operation als auch eine Hämodialyse sind für die Patienten mit dem Risiko von bedrohlichen Komplikationen verbunden. Die Vermeidung von schweren Organschädigungen und die Vermeidung von bedrohlichen Komplikationen durch die Behandlung dieser schweren Organschäden sind für die Patienten mit AL-Amyloidose höchst relevant.

In der Studie ANDROMEDA haben ein Patient im Behandlungsarm mit Daratumumab und sieben Patienten im Kontrollarm eine schwere Organschädigung erlitten. Es zeigt sich für die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ausschließlich bzgl. des Log-rank-Testes ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (Log-rank p=0,0203; HR=0,12 [0,01; 1,01]; p=0,0508). Der Median wird für diesen Endpunkt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

EQ-5D VAS – Verbesserung \geq 15 Punkte

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Responderanalyse gemäß den Hinweisen auf der Website des G-BA sowohl mit den validierten MCID von 7 und 10 Punkten als auch mit dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier 15 Punkte) dargestellt. Da der G-BA in verschiedenen Verfahren beschrieben hat, dass die MCID von 7 und 10 Punkten nicht generell akzeptiert wird, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des Schwellenwertes von 15 % der Skalenspannweite.

Es zeigt sich in der *EQ-5D VAS* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥ 15 Punkte (HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala gemessenen Gesundheitszustandes zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von der individuellen Organbeteiligung. Eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen wird in einer quantitativen Erhebung von Patienten berichtet. Den Vorteil in der Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala gemessenen *Gesundheitszustandes* im Behandlungsarm mit Daratumumab kann man als Verbesserung der vom Patienten berichteten Symptomatik interpretieren.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ Einzelitems

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Responderanalyse sowohl mit der validierten MCID von 10 Punkten als auch mit dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier 15 Punkte) dargestellt. Nach den Hinweisen auf der Website des G-BA sind für den EORTC QLQ-C30 und die EORTC QLQ Einzelitems lediglich die Auswertungen mit der bisher akzeptierten MCID von 10 Punkten darzustellen. In Einklang mit diesen Hinweisen wird der Zusatznutzen für die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ Einzelitems von den Responderanalysen mit der validierten MCID von ≥ 10 Punkten abgeleitet.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala *Dyspnoe* in der *Verbesserung* und in der *Verschlechterung* um jeweils ≥ 10 Punkte, sowie in dem Einzelitem *Kribbeln an Händen und Füßen* in der *Verschlechterung* zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelitems sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Dyspnoe – Verbesserung und Verschlechterung MCID ≥ 10 Punkte

Die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben im Vergleich zum Kontrollarm eine 42 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verbesserung* der *Dyspnoe* zu erreichen (HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392). Die mediane *Zeit bis zur Verbesserung* um ≥ 10 Punkte in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 9,69 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Das Risiko, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 38 % reduziert im Vergleich zum Kontrollarm (HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis eine *Verschlechterung* der *Dyspnoe* um ≥ 10 Punkte eintritt, um ca. 17,5 Monate.

Die Dyspnoe zählt zu den häufigsten von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose berichteten Symptomen. Sie ist ein klinisches Zeichen der Herzbeteiligung, unter welcher etwa 60 % bis 75 % der Patienten bei Diagnosestellung leiden. Das im Behandlungsarm mit Daratumumab signifikant frühere Erreichen einer spürbaren Verbesserung der Dyspnoe zusammen mit einer Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung einer Dyspnoe zu erleiden, sind daher höchst relevant für die Patienten.

Kribbeln an Händen und Füßen - Verschlechterung MCID \geq 10 Punkte

Es zeigt sich für Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm, eine Reduktion des Risikos, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung des Kribbelns an Händen und Füßen* zu erleiden um 29 % (HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328). Das Eintreten einer klinisch relevanten *Verschlechterung des Kribbelns an Händen und Füßen* tritt im Behandlungsarm mit Daratumumab im Median 4 Monate später auf als im Kontrollarm.

Ergänzende Darstellung

Zeit bis zum Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR)

Ein *komplettes hämatologisches Ansprechen* ist ein wichtiges Therapieziel, um ein Organansprechen und in der Folge eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu ermöglichen. Das komplette hämatologische Ansprechen ist der primäre Endpunkt der Studie ANDROMEDA. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen wird nachfolgend die zeitadjustierte Analyse präsentiert.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Zeit bis zum Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,48 [1,68; 3,66]; p<0,0001). Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine ca. 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, ein *komplettes hämatologisches Ansprechen* zu erreichen im Vergleich zum Kontrollarm. Im Behandlungsarm mit Daratumumab wird ein komplettes hämatologisches Ansprechen um ca. 2,8 Monate früher erreicht.

Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, iFLC \leq 20 mg/l, dFLC <10 mg/l

Die fehlgefalteten Leichtketten, die sich in den Organen ablagern, stellen die Ursache der AL-Amyloidose dar. Die Reduktion der Leichtketten ist daher ein wichtiges Therapieziel. Maße für die Leichtkettenlast sind der Wert der beteiligten freien Leichtketten (iFLC) und die Differenz zwischen den beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (dFLC).

Unabhängig davon, ob man den Effekt von Daratumumab mit der *iFLC <ULN*, der *iFLC \leq 20 mg/l* oder der *dFLC <10 mg/l* misst, sieht man einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine 3,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Erreichens der *iFLC <ULN* (HR=3,54 [2,64; 4,75]; p<0,0001), eine 5,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Erreichens der *iFLC \leq 20 mg/l* (HR=5,63 [3,90; 8,13]; p<0,0001) und eine 2,9-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Erreichens der *dFLC <10 mg/l* (HR=2,90 [2,11; 3,97]; p<0,0001).

Zeit bis zum hepatischen Ansprechen und Zeit bis zur hepatischen Progression

Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist. Zur abschließenden Validierung dieses Zusammenhangs konnten keine Studien identifiziert werden. Daher werden die *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* und die *Zeit bis zur hepatischen Progression* nur ergänzend dargestellt.

In der Studie ANDROMEDA sind im Behandlungsarm 15 und im Kontrollarm 16 Patienten mit einer Leberbeteiligung eingeschlossen. Fünf Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab und zwei Patienten im Kontrollarm zeigen ein hepatisches Ansprechen. Es zeigt sich für die *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [0,24; 22,78]; p=0,4674). Die mediane *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Es zeigt sich für die *Zeit bis zur hepatischen Progression* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,21; 8,98]; p=0,7418). Die mediane *Zeit bis zur hepatischen Progression* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine ca. 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, gemessen als komplettes hämatologisches Ansprechen, zu erreichen. Diese führt dazu, dass Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab ca. 2,8 Monate früher als Patienten im Kontrollarm eine solche Normalisierung erreichen. Daratumumab reduziert damit signifikant die Ursache der Organschäden. Dieser Vorteil zeigt sich direkt an den Organen, indem der Behandlungsarm mit Daratumumab die Wahrscheinlichkeit eines *kardialen Ansprechens* um 68 % und die eines *renalen Ansprechens* um das ca. 2,4-fache erhöht und die *Zeit bis zum renalen Ansprechen* um 11,95 Monate verkürzt. Das Risiko einer *renalen Progression* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um 49 % reduziert.

Die oben beschriebene Verbesserung der Herzfunktion äußert sich für den Patienten in einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren *Verbesserung* der *Dyspnoe* und einem reduzierten Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der *Dyspnoe* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Patienten im Behandlungsarm erreichen früher eine Verbesserung und die Zeit, bis eine klinisch relevante *Verschlechterung* der *Dyspnoe* eintritt, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um ca. 17,5 Monate verlängert. Zudem reduziert sich das Risiko einer klinisch relevanten *Verschlechterung* eines *Kribbelns an Händen und Füßen* im Behandlungsarm mit Daratumumab um 29 % und es verlängert sich die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung eines *Kribbelns an Händen und Füßen* um vier Monate. Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von der individuellen Organbeteiligung und tragen gemeinsam zu dem vom Patienten auf einer visuellen Analogskala beschriebenen *Gesundheitszustand* bei: die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben im

Vergleich zum Kontrollarm eine um 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verbesserung des Gesundheitszustandes* zu erreichen.

In der Gesamtschau der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Sowohl das Organansprechen, als auch die Organprogression werden von einem unabhängigen, als verblindet geltenden Bewertungsgremium bestimmt. Das Verzerrungspotential ist für diese Endpunkte niedrig. Vor dem Hintergrund der als verblindet geltenden Erhebung der *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, der *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und der *Zeit bis zur renalen Progression* und der konsistenten Ergebnisse zwischen den verblindet erhobenen organbezogenen Endpunkten als auch von unverblindet erhobener patientenberichteter Symptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit, die der Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als *Hinweis* entspricht. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, aus der sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und den *Funktionsskalen* sowie dem *SF-36v2* abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* (HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121) und in der *Verschlechterung der Emotionalen Funktion* (HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316). In den anderen Funktionsskalen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID \geq 10 Punkte

Es zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die 53 % höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren *Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes*. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen ca. neun Monate früher eine *Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes*.

Emotionale Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10 Punkte

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos um 31 % eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung der Emotionalen Funktion* zu erleiden. Die Verzögerung der Zeit bis zur *Verschlechterung* im Vergleich zum Kontrollarm beträgt ca. ein Jahr.

SF-36v2

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Responderanalyse gemäß den Hinweisen auf der Website des G-BA sowohl mit der validierten MCID von 5 Punkten als auch mit dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier 10,80 Punkte für die Summenskala MCS und 10,05 Punkte für die Summenskala PCS) dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Summenskalen des SF-36v2 basierend auf dem im Methodenpapier des IQWiG festgelegten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite. Es zeigen sich in den SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verbesserung und der Verschlechterung zwischen den Studienarmen.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Lebensqualität

Eine eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Nutzenkategorie Lebensqualität zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, welche das konsistente Bild aus den Vorteilen in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik fortsetzen.

Es zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die 53 % höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren *Verbesserung* des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen ca. neun Monate früher eine *Verbesserung* des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*.

Diese Ergebnisse werden durch die Stabilisierung der *Emotionalen Funktion* bestätigt: Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung* der *Emotionalen Funktion* zu erleiden, um 31 % und durch die Verzögerung der Zeit bis zur *Verschlechterung* um ca. ein Jahr.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** Vorteile in den Skalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Emotionale Funktion*, die im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.4 Verträglichkeit

In keiner der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen:

Jegliche UE (ergänzend dargestellt)

Für *Jegliche UE* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,15 [0,93; 1,42], p=0,1913).

In der Studie ANDROMEDA tritt in der Detailbetrachtung der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, dem PT *Tremor* und dem PT *Husten mit Auswurf* auf.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093).

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem PT *Hypokaliämie*.

Schwerwiegende UE

Für *Schwerwiegende UE* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9428).

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945).

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333).

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Zuerst werden in diesem Abschnitt die prädefinierten und statistisch signifikanten UE von besonderem Interesse diskutiert:

- *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt),*
- *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab,*
- *SMQ Blutungen.*

Im Anschluss werden die statistisch signifikanten SOC und PT diskutiert:

- *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes,*
- *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen,*
- *PT Tremor,*
- *PT Husten mit Auswurf,*
- *PT Hypokaliämie.*

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (Infusionsreaktionen genannt)

Daratumumab wird in der Studie ANDROMEDA subkutan verabreicht. Unter dem Begriff Infusionsreaktionen werden systemische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Daratumumab berichtet. Im Kontrollarm werden keine Infusionsreaktionen erhoben.

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend zur ersten Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden. In dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* treten bei 14 von 193 Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab *Jegliche UE* auf. Es handelt sich ausschließlich um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse. Sie sind gut behandelbar und führen nicht zu Therapieabbrüchen. Bei 12 der 14 Patienten treten die Ereignisse bei der ersten Injektion auf, bei zwei Patienten bei der zweiten Injektion. Bei drei Patienten treten sie zu einem späteren Zeitpunkt auf.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle von Daratumumab können nur im Behandlungsarm auftreten. Nicht-schwere bzw. nicht-schwerwiegende lokale Reaktionen sind bekannte unerwünschte Nebenwirkungen der Injektion von Daratumumab. In der Studie ANDROMEDA treten sie als *Jegliche UE* bei 21 von 193 Patienten auf. Alle lokalen Reaktionen sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Die häufigste lokale Reaktion ist eine leichtgradige Rötung bei 10 Patienten. Die lokalen Reaktionen führen nicht zu Therapieabbrüchen.

SMQ Blutungen

In der SMQ *Blutungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045). Bei den meisten Blutungen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1. Das Auftreten einzelner PTs ist in beiden Behandlungsarmen gering. Am häufigsten berichtet werden im Behandlungsarm mit Daratumumab die PT Kontusion und die PT Epistaxis.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003). Alle Ereignisse haben einen Schweregrad 1 oder 2. Die häufigsten berichteten *Jeglichen UE* betreffen die PT *Ausschlag, Erythem* und *Pruritus*, sie sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. In beiden Studienarmen kommt es zu je einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente), im Behandlungsarm in dem PT *Alopezie* und im Kontrollarm in dem PT *Pruritus*.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,53 [1,07; 2,18]; p = 0,0183). Die häufigsten berichteten *Jeglichen UE* betreffen die PT *Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskuläre Schwäche und das PT Schmerz in einer Extremität*. Diese *Jeglichen UE* sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. Die Ereignisse sind mit einer Ausnahme im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Es kommt im Behandlungsarm mit Daratumumab zu zwei Therapieabbrüchen (≥ 1 Therapiekomponente) in dem PT *Muskuläre Schwäche* und im Kontrollarm zu einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente) in dem PT *Schmerz in einer Extremität*.

PT Tremor

In dem PT *Tremor* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zehn, im Kontrollarm zwei Ereignisse auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch.

PT Husten mit Auswurf

In dem PT *Husten mit Auswurf* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten 12, im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch.

PT Hypokaliämie

In dem PT *Hypokaliämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab in der Kategorie *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)* auf (HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten drei, im Kontrollarm zehn Ereignisse auf. Die Ereignisse führen nicht zum Therapieabbruch.

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

In den *Gesamtraten* der unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In dem PT *Hypokaliämie* zeigt sich ein Vorteil in *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* für den Behandlungsarm mit Daratumumab.

Dem gegenüber stehen Nachteile in *Jeglichen UE* für die UE von besonderem Interesse *Infusionsreaktionen, Lokale Reaktionen an der Einstichstelle* und *SMQ Blutungen* sowie die *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, die *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, *PT Tremor* und das *PT Husten mit Auswurf*. All diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt sind. Für keines der aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind statistisch signifikante Unterschiede mit *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *schwerwiegende UE* oder *UE, die zum Therapieabbruch führen*, berichtet. Nur in Einzelfällen werden solche Schweregrade für einen der Studienarme berichtet. Bei den genannten SOC und PT kommt es ausschließlich in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zu je einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente) in den Studienarmen und in der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* zu insgesamt zwei Therapieabbrüchen (≥ 1 Therapiekomponente) im Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zu einem Therapieabbruch im Kontrollarm.

Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd. 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.

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu VCd führt zu keinen klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen. Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden** in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit**.

4.1.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ANDROMEDA zeigen keine Anzeichen von systematischen 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 in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und

Dexamethason im Vergleich zur Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason alleine. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.1.6 Gesamtschau

Die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität ohne klinisch relevante Nachteile in der Verträglichkeit durch die Hinzunahme von Daratumumab. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

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

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab Vorteile in den Skalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Emotionale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd wird bestätigt. Es ergibt sich in der Studie ANDROMEDA in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum kardialen Ansprechen
7,49 vs. NA Monate HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130
Zeit bis zur kardialen Progression
NA vs. NA Monate HR=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705
Zeit bis zum renalen Ansprechen
2,83 vs. 14,78 Monate HR=2,37 [1,63; 3,43]; p<0,0001
Zeit bis zur renalen Progression
NA vs. NA Monate HR=0,51 [0,29; 0,90]; p=0,0208
Zeit bis zu einer schweren Organschädigung (MOD)
NA vs. NA Monate HR=0,12 [0,01; 1,01], p=0,0508
EQ-5D VAS – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105
EQ-5D VAS – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe - Verbesserung >= MCID 10 Punkte
9,69 vs. NA Monate HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe - Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
21,26 vs. 3,78 Monate HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen- Verbesserung/Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an den Händen und Füßen - Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
12,26 vs. 8,21 Monate HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328
Weitere EORTC QLQ Einzelitems - Verbesserung /Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ergänzend dargestellt)
2,86 vs. 5,62 Monate HR=2,48 [1,68; 3,66]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ergänzend dargestellt)
0,76 vs. NA Monate HR=3,54 [2,64; 4,75]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC \leq20 mg/l (ergänzend dargestellt)
1,91 vs. NA Monate HR=5,63 [3,90; 8,13]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l (ergänzend dargestellt)
1,94 vs. NA Monate HR=2,90 [2,11; 3,97]; p<0,0001
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ergänzend dargestellt)
9,49 vs. NA Monate HR=2,33 [0,24; 22,78]; p=0,4674
Zeit bis zur hepatischen Progression (ergänzend dargestellt)
NA vs. NA Monate HR=1,37 [0,21; 8,98]; p=0,7418
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte
7,82 vs. 16,79 Monate HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
17,61 vs. 4,99 Monate HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316
EORTC QLQ-C30 weitere Funktionsskalen – Verbesserung/ Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
SF-36v2 PCS– Verbesserung/ Verschlechterung \geq Schwellenwert 10,05 Punkte SF-36v2 MCS– Verbesserung/ Verschlechterung \geq Schwellenwert 10,80 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
0,10 vs. 0,18 Monate HR=1,15 [0,93; 1,42]; p=0,1913
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)
3,61 vs. 3,48 Monate HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9428
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch \geq1 Therapiekomponente)
NA vs. NA Monate HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333
UE von besonderem Interesse
<i>Infusionsreaktionen</i> Jegliche UE 7,3%
<i>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> Jegliche UE 10,9%
<i>SMQ Blutungen</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Sonstige statistisch signifikante UE
<p>SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> <i>Jegliche UE</i> 14,85 vs. NA Monate HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003</p>
<p>SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR=1,53 [1,07; 2,18]; p=0,0183</p>
<p>PT <i>Tremor</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414</p>
<p>PT <i>Husten mit Auswurf</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409</p>
<p>PT <i>Hypokaliämie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495</p>
<p>Abkürzungen: CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); NA: Nicht verfügbar; PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SF-36v2: Short Form Health Survey 36 Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: versus.</p>

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose (im Folgenden als AL-Amyloidose bezeichnet) im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (1).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem Anwendungsgebiet:

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose (1).

Der G-BA legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.“ (2).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV (3) Daten für den Vergleich gegen Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason.

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.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (1).

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (1) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an den Tagen 1, 15 verabreicht. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer nachfolgenden Therapie, jedoch maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) seit der 1. Studienmedikation wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an Tag 1 verabreicht.

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid.

Cyclophosphamid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die maximale Wochendosis beträgt 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab.

Dexamethason

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) wie folgt verabreicht:

An Tagen ohne Daratumumab-Gabe wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg i.v. oder p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden. An Tagen mit Daratumumab-Gabe wird Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg i.v. oder p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 als Prämedikation für Daratumumab und in einer Dosierung von 20 mg i.v. oder p.o. am Tag nach der Daratumumab-Gabe verabreicht.

Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 (an Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 08.10.2020 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (3) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-224 und 2020-B-229) (2). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.“

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen VCd.

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. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Bei klinischen Studien in 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. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviewartikel.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

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

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	A1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (1)
Intervention	E2 Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Dosierungsschema gemäß Fachinformation von Daratumumab zu diesem Anwendungsgebiet) (1)	A2 Intervention abweichend (andere Dosierung, andere Kombinationspartner)	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (1)
Vergleichstherapie	E3 Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden; folgende Therapien stellen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason <i>oder</i> Bortezomib +/- Dexamethason <i>oder</i> Bortezomib, Melphalan, Dexamethason <i>oder</i> Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason <i>oder</i> Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> Melphalan, Dexamethason <i>oder</i> Lenalidomid, Melphalan, Dexamethason	A3 Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch am 08.10.2020 (2)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Endpunkte	E4 Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben vom 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA (4)
Studiendesign	E5 Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
Studiendauer	E6 Jede Studiendauer	A6 Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp ^a	E7 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7 Keine Primärpublikation, Reviewartikel, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA (4)
Studienstatus	E8 Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8 Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials); VerFO: Verfahrensordnung.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.06.2021). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und im 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 Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), sowie *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 03.06.2021).

Ebenso wird das *Arzneimittelinformationssystem* (AMIce; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>), das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) (Suchzeitpunkt: 29.06.2021) sowie das Suchportal für klinische Prüfungen von *PharmNet.Bund* ([Daratumumab \(Darzalex®\)](https://portal.dimdi.de/clinical-</p></div><div data-bbox=)

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 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 im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Bortezomib, Cyclophosphamid 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, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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) 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) 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) 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.

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

C: Ergebnissicherheit

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

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

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie ANDROMEDA erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010.

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

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

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.

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 der Studienbericht herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ANDROMEDA werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abschnitt 4.3.1.2.1.8 dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Gewicht
- Größe

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

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit seit der initialen Diagnose der AL-Amyloidose
- Isotyp der AL-Amyloidose
- Organbeteiligung
- Anzahl der beteiligten Organe
- Kardiales Stadium
- NYHA-Klassifikation
- Nierenfunktionsstatus (Kreatinin-Clearance)
- Renales Stadium
- Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

In diesem Dossier werden die folgenden Endpunkte der Studie ANDROMEDA zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival, MOD-PFS)
 - Zeit bis zum Organansprechen: Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen
 - Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur kardialen, renalen Progression
 - EQ-5D VAS Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
 - EORTC QLQ Einzelitems
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - SF-36v2 Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS), Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS)

- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Für diese werden im Folgenden die Operationalisierung, die Patientenrelevanz und die Validität beschrieben.

Ergänzend werden in diesem Dossier die folgenden, für das Verständnis der Indikation und der Therapie bedeutsamen Endpunkte präsentiert:

- Morbidität
 - Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival, HemPFS)
 - Ansprechrate hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response, CHR)
 - Zeit bis zum Erreichen des CHR
 - Zeit bis zum Erreichen der beteiligten freien Leichtketten < oberer Grenzwert (involved Free Light Chain, iFLC < upper limit of normal, ULN), der iFLC ≤ 20 mg/l, der Differenz zwischen iFLC und uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain, dFLC) <10 mg/l
 - Organansprechraten: Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate
 - Organprogressionsraten: Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate
 - Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur hepatischen Progression

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

In der dargestellten Studie ANDROMEDA wird das *Gesamtüberleben* als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers operationalisiert.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt in onkologischen und angrenzenden Erkrankungen ein essenzielles Therapieziel dar. Das *Gesamtüberleben* wird unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben und ist klar definiert (Tod unabhängig von der Ursache zählt als Ereignis).

Validität

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

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Die AL-Amyloidose wird von zahlreichen relevanten körperlichen Schädigungen begleitet. Durch die direkte Toxizität der freien Leichtketten und der Ablagerung des Amyloids kommt es zu Schäden in den Organen, sodass hierzu spezifische Endpunkte erhoben werden. Zusätzlich werden patientenberichtete Endpunkte verwendet. Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität, die zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden, dargestellt.

Organansprechen und Organprogression

Zeit bis zum kardialen Ansprechen

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein kardiales Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein *kardiales Ansprechen* ist wie folgt definiert (8):

- NT-proBNP-Ansprechen (Abnahme um >30 % und um >300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP \geq 650 ng/l zu Baseline)
oder
- Besserung des NYHA-Stadiums (Abnahme um \geq 2 Klassen bei Studienteilnehmern mit NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline).

Patientenrelevanz

Die Manifestation im Herzen ist die häufigste Organbeteiligung der AL-Amyloidose und betrifft etwa 60 % bis 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (9). Die Entwicklung der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (9, 10).

Die kardiale Funktionsstörung kann unter anderem durch den Biomarker NT-proBNP und durch Parameter der klinischen Untersuchung, wie die Einstufung des NYHA-Stadiums gemessen werden (11). Erhöhte NT-proBNP-Werte werden im Serum erhoben und sind Marker der Herzinsuffizienz jeglicher Ursache (12). Ab einem NT-proBNP \geq 650 ng/l kann ein kardiales Ansprechen bestimmt werden (13). NT-proBNP ist mit einer Grenze von >332 ng/l ein Maß für die Herzbeteiligung bei Patienten mit AL-Amyloidose, wenn kein Nierenversagen und kein Vorhofflimmern vorliegen (14). Eine Herzbeteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (15) und ist somit patientenrelevant.

Je höher das NYHA-Stadium des Patienten ist, desto größer ist die kardial bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Patienten (11). Um diese Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Patienten im Alltag gemäß den NYHA-Stadien einschätzen zu können,

bedarf es der Abstimmung des Arztes mit dem Patienten. Ein Patient mit NYHA-Stadium III, der bereits bei geringer körperlicher Belastung Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris fürchten musste, hat im Falle eines kardialen Ansprechens eine Verbesserung der NYHA-Stadien um mindestens zwei Klassen und erreicht somit eine Beschwerdefreiheit. Diese deutliche Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist patientenrelevant.

Das kardiale Ansprechen ist somit patientenrelevant und stellt einen wichtigen Verlaufswert für die Therapie dar (13, 16, 17). Es ist zudem mit einem längeren Überleben assoziiert. Die Verlängerung des Überlebens stellt ein essenzielles Therapieziel dar. Daten für die Validität des Zusammenhangs zwischen kardialen Ansprechen und Überleben werden im folgenden Abschnitt präsentiert.

Validität

Die Operationalisierung des kardialen Ansprechens entspricht etablierten und verbreiteten Kriterien in der AL-Amyloidose (14, 18). Die Senkung des NT-proBNP um 30 % und <300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP von ≥ 650 ng/l oder alternativ eine Senkung des NYHA-Stadiums um zwei Klassen bei Studienteilnehmern mit einem NYHA-Stadium von III oder IV zu Baseline, wurden im Jahr 2012 von Palladini et al. im Rahmen einer internationalen Studie als Kriterium zum kardialen Ansprechen validiert (13). Die Kriterien wurden anschließend in die Konsensus-Richtlinie zur Durchführung klinischer Studien in der AL-Amyloidose aufgenommen, die von internationalen Experten aufgesetzt und anerkannt ist (8). Die Erhebung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsstudie von Palladini et al. (13) näher betrachtet:

Hier dargestellt werden die Ergebnisse zum kardialen Ansprechen (NT-proBNP und NYHA-Stadium). Dazu untersuchten die Autoren zunächst in einer Testkohorte das Überleben der Patienten mit stabilem NT-proBNP bzw. ohne Veränderung des NYHA-Stadiums um mindestens zwei Stadien im Vergleich zu Patienten mit einem Ansprechen gemäß den oben genannten Definitionen. Zur Validierung der Ergebnisse wurde die gleichen Analysen noch einmal in einer Validierungskohorte durchgeführt.

Die Studie schloss retrospektiv 816 Patienten aus sieben Zentren in den USA, dem Vereinigten Königreich, Deutschland, Frankreich, Griechenland und Italien ein, die zwischen 2002 und 2010 mit AL-Amyloidose diagnostiziert worden waren (Testkohorte). Die prospektive Validierungskohorte wurde aus 374 neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten am Amyloidose-Zentrum in Pavia, Italien gebildet. Die Patienten in der Validierungskohorte wurden zwischen 2004 und 2010 diagnostiziert.

Die Patienten in der Test- bzw. Validierungskohorte (Angaben zur Validierungskohorte jeweils in Klammern) waren im Median 63 Jahre (64 Jahre) alt. Der Anteil männlicher Patienten lag in beiden Gruppen bei 59,9 %; im Median waren in beiden Gruppen zwei Organe involviert. Der Plasmazellanteil im Knochenmark lag jeweils bei 10 % (Median). In der Testkohorte

(Validierungskohorte) wurden 44,6 % (63,1 %) mit Melphalan und Dexamethason behandelt; 15,9 % (2,9 %) erhielten eine ASZT und 23,1 % (24,9 %) erhielten eine auf Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib basierte Therapie. Die restlichen 16,4 % (9,4 %) wurden mit Dexamethason allein, Melphalan plus Prednison oder anderen Therapien behandelt. Im Folgenden werden die Effektschätzer zu Monat 6 dargestellt, da dies mit dem Zeitpunkt der Datenerhebung in der Studie ANDROMEDA übereinstimmt.

Die Patienten, die ein kardiales Ansprechen im Sinne einer Senkung des NT-proBNP um mindestens 30 % und <300 ng/l zeigten (n=100), hatten in der Testkohorte eine 77 % höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben als Patienten mit stabilem NT-proBNP Wert (n=108; HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,38], p<0,001). Patienten mit einer Verbesserung des NYHA-Stadiums um zwei Klassen (n=26) hatten in der Studie eine 72 % höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben im Vergleich zu der Gruppe, die eine solche Verbesserung nicht erreichte (n=80; HR=0,28; 95 %-KI: [0,13; 0,60]; p<0,001). Alle Patienten mit einem Ansprechen im Sinne einer Verbesserung des NYHA-Stadiums um zwei Klassen hatten ebenfalls ein Ansprechen im Sinne einer Senkung des NT-proBNP um mindestens 30 % und <300 ng/l. Die Ergebnisse konnten in der Validierungskohorte reproduziert werden.

Der von Palladini et al. gezeigte Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Ansprechen und Überleben wurde in weiteren Veröffentlichungen bestätigt. Das Review von Merlini et al. (16) betrachtet Daten von insgesamt 1.482 AL-Amyloidose Patienten aus fünf Studien, einschließlich der bereits präsentierten Daten von Palladini et al. (13). Die Autoren zeigen ein deutlich längeres Überleben der NT-proBNP Responder im Vergleich zu Non-Respondern über unterschiedliche Patientenkohorten und Therapieregime hinweg (Tabelle 4-3). Das Überleben in der Gruppe der Responder war bei Kastritis et al. (19) im Median ca. 35 Monate länger als in der Gruppe der NT-proBNP Non-Responder. In den restlichen Studien lebten zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (zwischen 36 und 60 Monaten) noch über 80 % der Patienten in der Responder-Gruppe. Dagegen war das mediane Überleben in der NT-proBNP-Non-Responder Gruppe nach acht bis 15 Monaten erreicht. Es werden zudem Daten aus einer prospektiven, randomisierten Phase III-Studie (NCT01277016) präsentiert, die den gleichen Effekt bei Patienten zeigen, die mit Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason oder Melphalan/ Dexamethason therapiert werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Endpunkt „kardiales Ansprechen“, im Sinne einer Senkung des NT-proBNP um mindestens 30 % und <300 ng/l bei Patienten mit ≥ 650 ng/l zu Baseline, konsistent den patientenrelevanten Endpunkt Überleben widerspiegelt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung klinischer Studien mit NT-proBNP als Prädiktor für klinisches Outcome

Studie	Patientenpopulation (medianes Alter)	Kardiale Beteiligung (%) ^a	Anzahl Patienten (männlich, %)	Therapie-regime	Medianes Überleben	
					NT-proBNP Responder ^b	NT-proBNP Non-Responder
Palladini et al., 2006 (20)	Unbehandelt (63 Jahre)	100	51 (53)	MDex, TDex, Dex, MP oder T	>80 % zu Monat 40	~13 Monate
Kastritis et al., 2010 (21)	Neu diagnostiziert und vorbehandelt (62 Jahre)	62	94 (52)	Bor, BDex	>80 % zu Monat 36	~12 Monate
Palladini et al., 2010 (22)	Neu diagnostiziert (64 Jahre)	37	171 (58)	MDex, CyTDex, Dex, ASZT, „andere“	>80 % zu Monat 60	8 Monate
Palladini et al., 2012 (13)	Neu diagnostiziert (63 Jahre)	69	Testkohorte 816 (60)	MDex, T-basiert, L-basiert, Bor-basiert, Dex, MP, ASZT, „andere“	>80 % zu Monat 48	~10 Monate
	Neu diagnostiziert (64 Jahre)	84	Validierungskohorte 374 (60)	siehe Testkohorte	>80 % zu Monat 48	~15 Monate
Kastritis et al., 2015 (19)	Neu diagnostiziert (57 Jahre)	44	85 (57)	BDex, L-basiert, risikoadaptiert BDex	~45 Monate	~10 Monate

a: Kardiale Beteiligung = Prozentsatz der Patienten mit NYHA-Stadium ≥ 2 .

b: Medianes Überleben nicht erreicht.

Abkürzungen: ASZT: autologe Stammzelltransplantation; BDex: Bortezomib plus Dexamethason; Bor: Bortezomib, CyTDex: Cyclophosphamid plus Thalidomid und Dexamethason; Dex: hochdosiertes Dexamethason; L: Lenalidomid; MDex: Melphalan plus Dexamethason; MP: Melphalan plus Prednison; NT-proBNP: N-terminales Fragment des B-natriuretischen Peptids; T: Thalidomid; TDex: Thalidomid plus Dexamethason (mittlere Dosis).

Quelle: adaptiert nach Merlini, 2016 (16).

Da es sich bei der AL-Amyloidose um eine seltene Erkrankung handelt, erfolgt die Validierung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Die Daten aus mehreren retrospektiven und einer prospektiven Studie stützen vor allem die Verwendung des Biomarkers NT-proBNP als valides Surrogat für das Überleben. Der Biomarker ist bei der Erhebung des kardialen Ansprechens in der Studie ANDROMEDA vorrangig relevant, da lediglich 7 % der Studienpopulation ein NYHA-Stadium III hatten und sich damit für ein kardiales Ansprechen basierend auf einer Verbesserung des NYHA-Stadiums um ≥ 2 Klassen qualifizieren. Wie in den Daten von Palladini et al. gezeigt wurde, ist zudem davon auszugehen, dass diese Patienten ebenfalls ein

Ansprechen im Sinne des NT-proBNP hatten (13). Weiterhin weisen die präsentierten Daten im Hinblick auf die Patientenpopulationen eine gute Konsistenz mit der Studie ANDROMEDA auf. Es handelt sich zum überwiegenden Teil um neu diagnostizierte Patienten, deren medianes Alter und deren Geschlechterverteilung mit der Studie ANDROMEDA vergleichbar sind. In die Studie von Palladini et al. wurden zudem 139 Patienten aus Deutschland eingeschlossen. Insgesamt stammten 70 % der AL-Amyloidose Patienten aus Europa. Es wird daher eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen.

Zusammenfassend ist das kardiale Ansprechen ein etablierter patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität und ein valides Surrogat für die Mortalität von AL-Amyloidose-Patienten.

Zeit bis zur kardialen Progression

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur kardialen Progression* ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der kardialen Progression. Die Feststellung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) Eine *kardiale Progression* ist wie folgt definiert (8):

- NT-proBNP-Progression (Zunahme um $>30\%$ und um $>300\text{ ng/l}$) (Bei Patienten mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kann keine NT-proBNP-Progression ermittelt werden)
oder
- cTn-Progression (Zunahme um $\geq 33\%$)
oder
- Progression der Ejektionsfraktion (Abnahme um $\geq 10\%$).

Patientenrelevanz

Die Manifestation im Herzen ist die häufigste Organbeteiligung der AL-Amyloidose und betrifft etwa 60 % bis 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (9). Die Entwicklung der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (9, 10).

Die kardiale Funktionsstörung kann unter anderem durch den Biomarker NT-proBNP und durch Parameter der klinischen Untersuchung, wie die Ejektionsfraktion gemessen werden (11). Erhöhte NT-proBNP-Werte werden im Serum erhoben und sind Marker der Herzinsuffizienz jeglicher Ursache (12). NT-proBNP ist mit einer Grenze von $>332\text{ ng/l}$ ein Maß für die Herzbeteiligung bei Patienten mit AL-Amyloidose, wenn keine Niereninsuffizienz und kein Vorhofflimmern vorliegen (14). Eine Herzbeteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (15) und ist somit patientenrelevant.

Die Zerstörung der Herzmuskelzellen wird durch die kardialen Troponine (cTn) quantifiziert (11). Selbst geringe Myokardschädigungen können durch das hoch spezifische und sensitive Troponin T (cTnT) und I (cTnI) gemessen werden (11). cTn wird im Plasma oder Serum erhoben (11). Je höher der cTn-Wert, desto größer die kardiale Schädigung und damit der negative Einfluss auf das Überleben (13, 23).

Die Ejektionsfraktion wird mittels Echokardiographie oder Kernspintomographie erhoben (11). Eine geringere Ejektionsfraktion geht mit einem kürzeren Überleben einher (23).

Die kardiale Progression stellt einen wichtigen Verlaufswert für die Therapie dar (11, 13, 24) und ist somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren Überleben assoziiert. Die Verlängerung des Überlebens durch Verhinderung der kardialen Progression stellt ein essenzielles Therapieziel dar. Daten für die Validität des Zusammenhangs zwischen kardialer Progression und Überleben werden im folgenden Abschnitt präsentiert.

Validität

Eine Progression im Sinne einer Erhöhung des NT-ProBNP um 30 % und <300 ng/l oder einer Steigerung des cTn um ≥ 33 % oder einer Senkung der Ejektionsfraktion um ≥ 10 % wurde im Jahr 2012 von Palladini et al. im Rahmen einer internationalen Studie als Kriterien für die kardiale Progression validiert (13). Die Kriterien wurden anschließend in die Konsensus-Richtlinie zur Durchführung klinischer Studien in der AL-Amyloidose aufgenommen, die von internationalen Experten aufgesetzt und anerkannt ist (8). Die Erhebung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsstudie von Palladini et al. (13) näher betrachtet:

Hier dargestellt werden die Ergebnisse zur kardialen Progression (NT-proBNP, cTn und Ejektionsfraktion). Dazu untersuchten die Autoren zunächst in einer Testkohorte das Überleben der Patienten mit stabilem NT-proBNP bzw. ohne cTn-Progression oder ohne Progression der Ejektionsfraktion im Vergleich zu Patienten mit einer Progression gemäß den oben genannten Definitionen. Zur Validierung der Ergebnisse wurden die gleichen Analysen noch einmal in einer Validierungskohorte durchgeführt.

Die folgenden Daten stammen, analog zum kardialen Ansprechen, aus der Studie von Palladini et al. (13). Die Erläuterungen zur Durchführung der Studie sowie die Patientencharakteristika und Therapien sind daher identisch und dem entsprechenden Textabsatz zu entnehmen. Die Effektschätzer werden ebenfalls zu Monat 6 dargestellt, da dies mit dem Zeitpunkt der Datenerhebung in der Studie ANDROMEDA übereinstimmt.

Patienten, die eine kardiale Progression im Sinne einer Steigerung des NT-proBNP um mindestens 30 % und <300 ng/l hatten (n=169) hatten in der Testkohorte ein 4,4-fach erhöhtes Risiko zu versterben als Patienten mit stabilem NT-proBNP Wert (n=108; HR=4,36 95 %-KI: [3,24; 5,89], $p<0,001$). Auch Patienten mit einer Steigerung des cTn um ≥ 33 % (n=158) zeigten in der Studie ein ca. 2,3-fach höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu der Gruppe,

bei der eine solche Steigerung nicht messbar war (n=220; HR=2,27 95 %-KI: [1,57; 3,27]; p<0,001). Diese Ergebnisse konnten in der Validierungskohorte reproduziert werden. Patienten mit einer Senkung der Ejektionsfraktion um $\geq 10\%$ (n=47) hatten in der Testkohorte ein ca. 2-fach höheres Risiko, zu versterben als Patienten ohne eine Senkung der Ejektionsfraktion (n=317; HR=1,95 95 %-KI: [1,20; 3,17]; p=0,007). Das Ergebnis konnte in der Validierungskohorte nicht reproduziert werden, da die Fallzahl mit Senkung der Ejektionsfraktion um $\geq 10\%$ zu gering war.

Da es sich bei der AL-Amyloidose um eine seltene Erkrankung handelt, erfolgt die Validierung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Die Daten aus der Studie von Palladini et al. stützen die Verwendung der Progressionskriterien NT-proBNP, cTn und Ejektionsfraktion als valides Surrogat für das Überleben. Weiterhin weisen die präsentierten Daten im Hinblick auf die Patientenpopulation eine gute Konsistenz mit der Studie ANDROMEDA auf. Es handelt sich um neu diagnostizierte Patienten, deren medianes Alter und deren Geschlechterverteilung mit der Studie ANDROMEDA vergleichbar sind. Zudem wurden 139 Patienten aus Deutschland eingeschlossen. Insgesamt stammten 70 % der AL-Amyloidose Patienten aus Europa. Es wird daher eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen.

Zusammenfassend ist die kardiale Progression ein wichtiger Verlaufswert für die Therapie und somit patientenrelevant. Zudem ist sie mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose assoziiert.

Zeit bis zum renalen Ansprechen

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein renales Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des renalen Ansprechens erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Ein renales Ansprechen ist wie folgt definiert (25):

- Abnahme um $\geq 30\%$ der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression.

Patientenrelevanz

Eine Nierenbeteiligung liegt nach Konsensus-Kriterien bei einem Urinprotein, überwiegend Albumin, $>0,5$ g/Tag vor und tritt bei ca. 50 % bis 70 % der Patienten auf und ist die zweithäufigste Organbeteiligung bei einer AL-Amyloidose (9, 11, 14). Die Nierenmanifestation verursacht häufig eine Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (26). Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Die Veränderung der Nierenfunktion ist somit patientenrelevant. Wenn die amyloidogene Niere nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und damit zu einer Dialysepflichtigkeit fort

(26). Für Patienten mit primärer Nierenbeteiligung ist die geschätzte Zeit des renalen Überlebens, d. h. die Verlängerung der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit, das wichtigste Behandlungsergebnis (11). Eine Dialyse ist eine zeitaufwendige, den Patienten in seinem Alltag deutlich einschränkende Behandlung, die mit einer eingeschränkten Lebensqualität einhergeht (27). Das renale Ansprechen ist ein anerkannter Verlaufsparemeter für die Therapie (14, 17) und somit patientenrelevant. Zudem ist es mit längerem renalem Überleben und damit der Verzögerung der Dialysepflichtigkeit assoziiert.

Daten für die Validität des Zusammenhangs zwischen renalem Ansprechen und dem renalen Überleben werden im folgenden Abschnitt präsentiert.

Validität

Die in der Studie ANDROMEDA verwendeten Kriterien zur Definition eines renalen Ansprechens wurden im Jahr 2014 von Palladini et al. entwickelt und validiert (25). Sie stellen eine Überarbeitung der zuvor verbreiteten Konsensus-Kriterien von 2005 (28) bzw. 2012 (8) dar. Diese waren zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung noch nicht umfassend validiert worden, entsprachen aber der damals aktuellen Expertenmeinung (8). Die Erhebung des *renalen Ansprechens* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsstudie von Palladini et al. (25) näher betrachtet:

Die Studie von Palladini et al. (25) schloss in der Testkohorte retrospektiv 461 neu diagnostizierte, unbehandelte Patienten aus dem Amyloidosezentrum in Pavia, Italien ein. Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde eine ebenfalls retrospektive Validierungskohorte aus 271 neu diagnostizierten, unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten am Amyloidosezentrum in Heidelberg gebildet. Für die Studie wurden über die Datenbanken des jeweiligen Zentrums zwischen 2004 und 2012 nach Patienten mit AL-Amyloidose und renaler Beteiligung durchsucht. Patienten mit unbekanntem Follow-up oder solche, die zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits dialysepflichtig waren, wurden ausgeschlossen. Die Patienten in der Testkohorte bzw. Validierungskohorte (Angaben zur Validierungskohorte jeweils in Klammern) waren im Median 64 Jahre (61 Jahre) alt. Der Anteil männlicher Patienten lag bei 57 % (59 %). In der Testkohorte (Validierungskohorte) wurden in der ersten Therapielinie 46,4 % (32,1 %) mit Melphalan und Dexamethason behandelt; 27,8 % (20,3 %) erhielten eine Bortezomib-basierte Therapie und 12,4 % (0,4 %) erhielten eine auf Thalidomid basierte Therapie. In der Testkohorte wurden 4,1 % mit einer ASZT therapiert, 7,4 % erhielten nur Dexamethason und 1,9 % wurden für eine IgM-assoziierte AL-Amyloidose behandelt. In der Validierungskohorte erhielten dagegen 29,5 % eine ASZT, 2,9 % wurden nur mit Dexamethason behandelt und 0,4 % wurden für eine IgM-assoziierte AL-Amyloidose behandelt. Zusätzlich wurde in der Validierungskohorte bei 5,9 % der Patienten Melphalan plus Prednison verabreicht, 3,3 % erhielten eine Anthracyclin-basierte Therapie und 0,4 % wurden mit Bendamustin therapiert. 4,8 % der Patienten blieben ohne Behandlung. Im Folgenden werden die Effektschätzer zu Monat 6 dargestellt, da dies mit dem Zeitpunkt der Datenerhebung in der Studie ANDROMEDA übereinstimmt.

Anders als beim kardialen Ansprechen untersuchten die Autoren in der Studie nicht den Zusammenhang zwischen den Biomarkern und dem Gesamtüberleben, sondern zwischen den Biomarkern und dem renalen Überleben, definiert als die Zeit ab Diagnose bis zur Dialysepflicht.

Hier dargestellt werden die Ergebnisse zum renalen Ansprechen (Abnahme um $\geq 30\%$ der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter $0,5\text{ g}/24\text{ Stunden}$ in Abwesenheit einer renalen Progression). Dazu untersuchten die Autoren zunächst in der Testkohorte das renale Überleben der Patienten ohne renales Ansprechen im Vergleich zu Patienten mit einem renalen Ansprechen gemäß den oben genannten Definitionen. Zur Validierung der Ergebnisse wurden die gleichen Analysen noch einmal in der Validierungskohorte durchgeführt.

Patienten, die ein renales Ansprechen im Sinne einer Senkung der Proteinurie um mindestens 30% oder ein Abfallen der Proteinurie unter $0,5\text{ g}/24\text{ Stunden}$ in Abwesenheit einer renalen Progression ($\geq 25\%$ Verminderung des eGFR) hatten ($n=87$), hatten in der Testkohorte ein 85% niedrigeres Risiko dialysepflichtig zu werden als Patienten ohne renales Ansprechen ($n=214$; HR=0,15 95 %-KI: [0,05; 0,49], $p<0,001$). Die Ergebnisse konnten in der Validierungskohorte reproduziert werden (25).

Da es sich bei der AL-Amyloidose um eine seltene Erkrankung handelt, erfolgt die Validierung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Die Daten aus der retrospektiven Studie von Palladini et al. (25) stützen die Verwendung des Kriteriums „*Abnahme um $\geq 30\%$ der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter $0,5\text{ g}/24\text{ Stunden}$ in Abwesenheit einer renalen Progression*“ als valides Surrogat für das renale Überleben. Weiterhin weisen die präsentierten Daten im Hinblick auf die Patientenpopulation eine gute Konsistenz mit der Studie ANDROMEDA auf. Es handelt sich um neu diagnostizierte Patienten, deren medianes Alter und deren Geschlechterverteilung mit der Studie ANDROMEDA vergleichbar sind. Die Ergebnisse wurden zudem mit einer Validierungskohorte aus dem Amyloidosezentrum in Heidelberg validiert, weshalb eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen wird.

Zusammenfassend ist das *renale Ansprechen* ein anerkannter Verlaufssparameter und somit patientenrelevant. Es ist zudem mit dem längeren renalen Überleben und damit der Dialysepflichtigkeit von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert.

Zeit bis zur renalen Progression

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der renalen Progression. Die Feststellung der renalen Progression erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Eine renale Progression ist wie folgt definiert (25):

- Abnahme um $\geq 25\%$ der geschätzten glomerulären Filtrationsrate.

Patientenrelevanz

Eine Nierenbeteiligung liegt nach Konsensus-Kriterien bei einem Urinprotein, überwiegend Albumin, $>0,5$ g/Tag vor und tritt bei ca. 50 % bis 70 % der Patienten auf und ist die zweithäufigste Organbeteiligung bei einer AL-Amyloidose (9, 11, 14). Die Nierenmanifestation verursacht häufig eine Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (26). Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Die Veränderung der Nierenfunktion ist somit patientenrelevant. Wenn die AL-Amyloidose nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und damit zu einer Dialysepflichtigkeit fort (26). Für Patienten mit primärer Nierenbeteiligung ist die Verlängerung des renalen Überlebens, d. h. der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit, das wichtigste Behandlungsergebnis (11). Eine Dialyse ist eine zeitaufwendige, den Patienten in seinem Alltag deutlich einschränkende Behandlung. Die renale Progression ist ein anerkannter Verlaufsparemeter (14, 17) und somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren renalen Überleben assoziiert.

Daten für die Validität des Zusammenhangs zwischen *renaler Progression* und dem renalen Überleben werden im folgenden Abschnitt präsentiert.

Validität

Das in der Studie ANDROMEDA verwendete Kriterium „ ≥ 25 % Verminderung des eGFR“ wurde bereits in den Konsensus-Papieren von 2005 (28) und 2012 (8) zur Bestimmung einer renalen Progression empfohlen und entspricht damit der etablierten Expertenmeinung zur Bestimmung des renalen Ansprechens in klinischen Studien. Palladini et al. validierten das Kriterium, das auch in der Studie ANDROMEDA herangezogen wird, im Jahr 2014 anhand einer Studie (25).

Die Erhebung der renalen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsstudie von Palladini et al. (25) näher betrachtet:

Die folgenden Daten stammen, analog zum renalen Ansprechen, aus der Studie von Palladini et al. (25). Die Erläuterungen zur Durchführung der Studie sowie die Patientencharakteristika und Therapien sind daher identisch und dem entsprechenden Textabsatz zu entnehmen. Im Folgenden werden die Effektschätzer zu Monat 6 dargestellt, da dies mit dem Zeitpunkt der Datenerhebung in der Studie ANDROMEDA übereinstimmt.

Anders als beim kardialen Ansprechen untersuchten die Autoren in der Studie nicht den Zusammenhang zwischen den Biomarkern und dem Gesamtüberleben, sondern zwischen den Biomarkern und dem renalen Überleben, definiert als die Zeit ab Diagnose bis zur Dialysepflicht.

Hier dargestellt werden die Ergebnisse zur renalen Progression (Abnahme um $\geq 25\%$ der geschätzten glomerulären Filtrationsrate). Dazu untersuchten die Autoren zunächst in der Testkohorte das renale Überleben der Patienten ohne renale Progression im Vergleich zu Patienten mit einer renalen Progression gemäß den oben genannten Definitionen. Zur Validierung der Ergebnisse wurden die gleichen Analysen noch einmal in der Validierungskohorte durchgeführt.

Patienten, die eine renale Progression im Sinne einer Senkung der eGFR um mindestens 25 % hatten (n=120), hatten in der Testkohorte ein 4,74-fach höheres Risiko, dialysepflichtig zu werden als Patienten ohne renale Progression (n=181; HR=4,74 95 %-KI: [2,44; 8,52], p<0,001). Die Ergebnisse konnten in der Validierungskohorte reproduziert werden.

Da es sich bei der AL-Amyloidose um eine seltene Erkrankung handelt, erfolgt die Validierung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Die Daten aus der retrospektiven Studie von Palladini et al. (25) stützen die Verwendung des Kriteriums „*Abnahme um $\geq 25\%$ der geschätzten glomerulären Filtrationsrate*“ als valides Surrogat für das renale Überleben. Weiterhin weisen die präsentierten Daten im Hinblick auf die Patientenpopulation eine gute Konsistenz mit der Studie ANDROMEDA auf. Es handelt sich um neu diagnostizierte Patienten, deren medianes Alter und deren Geschlechterverteilung mit der ANDROMEDA Studie vergleichbar sind. Die Ergebnisse wurden zudem mit einer Validierungskohorte aus dem Amyloidosezentrum in Heidelberg validiert, weshalb eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen wird.

Zusammenfassend ist die *renale Progression* ein anerkannter Verlaufsparemeter und somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren renalen Überleben von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert.

Zeit bis zum hepatischen Ansprechen

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein hepatisches Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des hepatischen Ansprechens erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Ein hepatisches Ansprechen ist wie folgt definiert (8):

- 50 %ige Abnahme des Wertes der über den Normbereich erhöhten alkalischen Phosphatase.

Patientenrelevanz

Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (9). Eine Leberbeteiligung ist nach Konsensus-Kriterien definiert bei einem um 1,5-fachen über dem Normbereich erhöhten Wert der alkalischen Phosphatase oder einer Gesamt-Leber-Spanne von mindestens 15 cm in Abwesenheit einer Herzinsuffizienz (14). Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung, bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur

reichen. Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (29).

Validität

Die Verwendung der Höhe der alkalischen Phosphatase zur Bewertung eines hepatischen Ansprechens wurde erstmals 2005 im Konsensus Papier von Gertz et al. (28) definiert und entspricht der aktuellen Expertenmeinung (11). Ihre Erhebung wird in klinischen Studien zur AL-Amyloidose empfohlen (8). Sie stellt demnach ein valides Kriterium zur Bewertung des hepatischen Ansprechens dar. Zur abschließenden Validierung des Zusammenhangs zwischen dem *hepatischen Ansprechen* und dem Überleben konnten keine Studien identifiziert werden. Daher wird das *hepatische Ansprechen* nur ergänzend dargestellt.

Zeit bis zur hepatischen Progression

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur hepatischen Progression* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der hepatischen Progression. Die Feststellung der hepatischen Progression erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Eine hepatische Progression ist wie folgt definiert (8):

- 50 %ige Zunahme der alkalischen Phosphatase oberhalb des niedrigsten Wertes.

Patientenrelevanz

Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (9). Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung, bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur reichen. Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (29).

Validität

Das angewendete Kriterium zur Bewertung einer hepatischen Progression wurde erstmals 2005 im Konsensus Papier von Gertz et al. (28) definiert und entspricht der aktuellen Expertenmeinung (11). Die Erhebung wird im Rahmen klinischer Studien zur AL-Amyloidose empfohlen (8). Es stellt demnach ein valides Kriterium zur Bewertung der hepatischen Progression dar. Zur abschließenden Validierung des Zusammenhangs zwischen der hepatischen Progression und dem Überleben konnten keine Studien identifiziert werden. Daher wird die *hepatische Progression* nur ergänzend dargestellt.

Komponenten der Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Eine schwere Organschädigung ist definiert als:

- Klinische Manifestation des Herzversagens: definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP)
- Klinische Manifestation des Nierenversagens: definiert als Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)

Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

- Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN)
- Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag
- Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l (30).

Patientenrelevanz der Komponente Schwere Organschädigung

Terminale Organschäden sind potenziell lebensbedrohlich und von prognostischer Relevanz. Sie erfordern als letztmögliche Therapieoption schwerwiegende medizinische Prozeduren. Sowohl eine durch einen schweren Organschaden bedingte Transplantation, Operation als auch eine Hämodialyse sind für die Patienten mit dem Risiko von bedrohlichen Komplikationen verbunden. Die Vermeidung von schweren Organschädigungen und die Vermeidung von bedrohlichen Komplikationen durch die Behandlung dieser schweren Organschäden sind für die Patienten mit AL-Amyloidose höchst relevant. Die MOD-PFS Komponente *Schwere Organschädigung* ist daher ebenso wie die Komponente *Tod* patientenrelevant.

Validität der Komponente Schwere Organschädigung

MOD-PFS ist ein von der Janssen-Cilag GmbH auf Basis von Empfehlungen von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und Amyloidose Experten (Guidance for Industry) entwickelter Endpunkt (24) des Eintretens der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes.

Die Komponente *Tod* ist bereits oben unter Gesamtmortalität beschrieben. Aufgrund der Erfahrungen mit hämatologischen Endpunkten in der Indikation Multiples Myelom im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wird die hämatologische Krankheitsprogression in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt und daher nicht detailliert hinsichtlich der Validität und Patientenrelevanz untersucht.

Die MOD-PFS Komponente *Schwere Organschädigung* umfasst die klinischen Manifestationen des Herz- und des Nierenversagens. Die Operationalisierung des Nierenversagens entspricht der in der oben zitierten Guidance for industry und stellt einen weltweiten Konsens dar und ist daher ein valider Endpunkt der terminalen Niereninsuffizienz (24).

Die Definition des Herzversagens greift die in der Guidance for industry aufgeführten Kritik an einer Operationalisierung als Hospitalisierung zur Behandlung einer Verschlechterung der Herzfunktion auf und umfasst stattdessen vergleichbar zur Operationalisierung des Nierenversagens terminale Ereignisse wie sie auch von der europäischen Zulassungsbehörde EMA definiert werden (24, 31). Die Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD) oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) spiegelt den Status des funktionellen Organversagens wieder.

Die *Schwere Organschädigung* ist somit ein valider patientenrelevanter Endpunkt für das Herz- und Nierenversagen.

EQ-5D VAS Gesundheitszustand

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

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

Operationalisierung

In der Studie ANDROMEDA 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 (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):

- Zyklus 1 Tag 1 (Baseline)
- Zyklus 2-6 Tag 1
- Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm)
- 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage)
- zum Start einer nachfolgenden Therapie

- alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS
- 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)
- 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)

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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 7 und um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert. 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: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.

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 (34)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (35). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (36). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (37). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird, beschränkt sich die Darstellung der Validität darauf.

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 SF-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (38). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (38) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (39), Ösophaguskarzinom (40)). Eine Validierungsstudie mit Patienten mit AL-Amyloidose 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, (41)) und auch bei anderen Formen der Amyloidose (z. B. Tafamidis (42), Patisiran (43)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden.

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Diese weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). 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. (45) validierten minimal klinisch bedeutsamen Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, 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* (46) 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 Symptomskalen

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

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 (47) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl in den Funktionsskalen und im allgemeinen Gesundheitszustand ist mit einer Verbesserung bzw. in den Symptomskalen mit einer Verschlechterung zu interpretieren.

Operationalisierung

In der Studie ANDROMEDA wird 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):

- Zyklus 1 Tag 1 (Baseline)
- Zyklus 2-6 Tag 1
- Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm)
- 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage)
- zum Start einer nachfolgenden Therapie
- alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS
- 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)
- 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)

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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert. 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: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (4) als patientenrelevant. Die mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (48)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (44)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (49, 50). Daher ist das spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 geeignet zur Messung von Lebensqualität und Symptomen bei der systemischen AL-Amyloidose.

Validität

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.

Eine Validierungsstudie des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 mit Patienten mit AL-Amyloidose ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 nicht bekannt. Es liegt jedoch eine Validierung des EORTC QLQ-C30 für das Multiple Myelom vor. Aufgrund des Umstands, dass die AL-Amyloidose eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung ist (49, 50), kann davon ausgegangen werden, dass das Instrument EORTC QLQ-C30 auch für die AL-Amyloidose als validiert angesehen werden kann.

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Diese weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). 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 (5) beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet.

EORTC QLQ Einzelitems

Nicht alle für die AL-Amyloidose relevanten Symptome werden durch das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 erfasst. Hierfür sieht die EORTC die Hinzunahme von Einzelitems aus der EORTC QLQ Item-Bibliothek vor, um spezifische Symptome abzudecken. Daher werden zeitgleich mit dem EORTC QLQ-C30 drei zusätzliche Einzelitems aus der EORTC QLQ Item-Bibliothek abgefragt. Es handelt sich dabei um:

- *Kribbeln an Händen und Füßen* (aus dem EORTC QLQ-MY20)
- *Völlegefühl im Bauch/Magen* (aus dem EORTC QLQ-OV28)
- *Schwellung der Beine oder Knöchel* (aus dem EORTC QLQ-PR25)

Bei allen drei Einzelitems beträgt der Erinnerungszeitraum 1 Woche (vergangene Woche). Jedes der drei Einzelitems wird über eine Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte) erfasst. Die Ergebnisse der Einzelitems werden wie der EORTC QLQ-C30 linear in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl in den genannten Einzelitems ist mit einer Verschlechterung der Symptome zu interpretieren.

Operationalisierung

In der Studie ANDROMEDA wird die Änderung in den Einzelitems unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung der Einzelitems EORTC QLQ Einzelitems durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):

- Zyklus 1 Tag 1 (Baseline)
- Zyklus 2-6 Tag 1
- Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm)
- 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage)
- zum Start einer nachfolgenden Therapie
- alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS
- 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)
- 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)

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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame

Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ Einzelitems 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 Einzelitems um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.

Patientenrelevanz

Für die AL-Amyloidose existiert kein Erhebungsinstrument für patientenberichtete Endpunkte, das in dieser Indikation validiert ist und das die für die Patienten relevanten Symptome und Funktionsfähigkeit abfragt. Daher wird neben den generischen Erhebungsinstrumenten EQ-5D und SF-36v2 auch das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Aber auch hiermit werden nicht alle für die Erkrankung wesentlichen Symptome erfasst. Die Hinzunahme der genannten drei zusätzlichen Einzelitems erfolgte vor dem Hintergrund, dass die durch den EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome die von Patienten mit AL-Amyloidose berichteten Symptome wie Schwellung der Beine oder Knöchel, Kribbeln an Händen und Füßen sowie Völlegefühl nicht vollständig erfassen. Durch die Hinzunahme der drei Einzelitems werden somit die für Patienten mit AL-Amyloidose relevanten Symptome berücksichtigt. Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (4) als patientenrelevant.

Validität

Die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-OV28 und EORTC QLQ-PR25, aus denen die Einzelitems aus der Item-Bibliothek entnommen sind, sind ihrerseits in den entsprechenden Indikationen validiert.

Der EORTC QLQ-MY20 wurde zur Erhebung von Symptomen und Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom entwickelt (56). In einer Studie mit 240 Patienten mit Multiplem Myelom wurde die Validität und Reliabilität untersucht (57). Durch die Ergebnisse zeigt sich, dass das Erhebungsinstrument als EORTC QLQ-MY20 als validiert angesehen werden kann.

Der EORTC QLQ-OV28 wurde zur Erhebung von Symptomen und Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelt (58). Das Instrument wurde im Rahmen einer prospektiven Studie bei 368 Ovarialkarzinompatientinnen in Hinblick auf die Validierung und Reliabilität überprüft (59). Die Ergebnisse bestätigen die Validität und Reliabilität des Erhebungsinstruments.

Der EORTC QLQ-PR25 wurde zur Erhebung von Symptomen und Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt. Im Rahmen einer Validierungsstudie mit 642 Prostatakarzinompatienten wurden die psychometrischen Eigenschaften und die klinische Validität belegt (60).

Die drei Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-OV28 und EORTC QLQ-PR25 werden nicht als Ganzes eingesetzt. Vielmehr befinden sich mehr als 900 Einzelitems aus den über 60 EORTC-Erhebungsinstrumenten in einer Item-Bibliothek

(61), aus der dann die drei für die AL-Amyloidose patientenrelevanten Items *Kribbeln an Händen und Füßen* (aus dem EORTC QLQ-MY20), *Völlegefühl im Bauch/Magen* (aus dem EORTC QLQ-OV28) und *Schwellung der Beine oder Knöchel* (aus dem EORTC QLQ-PR25) entnommen und zeitgleich mit dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt werden. Dieses Vorgehen wird ausdrücklich von der EORTC als neue Strategie propagiert. Ein Kerninstrument, wie zum Beispiel der EORTC QLQ-C30, wird mit einem krankheitsspezifischen Modul kombiniert und zu diesen können aus der Item-Bibliothek zusätzliche Einzelitems zur Abdeckung spezifischer patientenrelevanter Symptome hinzugefügt werden (61). Der Hintergrund hierfür ist, dass das Kerninstrument und das krankheitsspezifische Modul nicht unbedingt alle erforderlichen Symptome beinhalten, die zum Zeitpunkt der Entwicklung des Instruments üblich waren. Ein krankheitsspezifisches Modul der EORTC für die AL-Amyloidose liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor, sodass die Einzelitems mit dem EORTC QLQ-C30 als Kerninstrument kombiniert zur Anwendung kommen. In der Rubrik der häufig gestellten Fragen auf der Website der EORTC wird auch noch einmal explizit darauf eingegangen, ob alle Items eines Instruments genutzt werden müssen oder ob Einzelitems verwendet werden können. Demnach können einzelne Items oder Skalen aus verschiedenen Modulen in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 verwendet werden, um fehlende, jedoch wichtige Aspekte abzudecken (62).

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Diese weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). 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 in Analogie zum EORTC QLQ-C30 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 (5) 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 Funktionsskalen

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Operationalisierung

Die Operationalisierung für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der Studie ANDROMEDA ist unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) und gilt ebenso für den *Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen* des *EORTC QLQ-C30*.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (3) 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 (48)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (44)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden. Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (49, 50). Daher ist das spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 geeignet zur Messung von Lebensqualität und Symptomen bei der systemischen AL-Amyloidose.

Validität

Die Validität für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 ist unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) und gilt ebenso für den *Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen* des *EORTC QLQ-C30*.

SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS

Das Instrument SF-36v2 ist ein mehrdimensionales, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument SF-36v2 umfasst 36 Einzelfragen, die acht Domänen zugeordnet werden, aus denen zwei Summenskalen abgeleitet werden, die Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) und die Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS). Der MCS setzt sich höher gewichtet aus den Domänen Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden zusammen, der PCS aus den Domänen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die Frage zur Gesundheitsveränderung in den vergangenen 12 Monaten bleibt in der Auswertung der Summenskalen unberücksichtigt. Der Erinnerungszeitraum beträgt 4 Wochen (vergangene 4 Wochen). Die Fragen des Instruments werden mit Hilfe einer drei-, fünf- oder sechsstufigen Likert-Skala beantwortet. Dabei ist die Fragestellung jeweils so gewählt, dass höhere Werte einen besseren Zustand beschreiben.

Operationalisierung

In der Studie ANDROMEDA ist die Änderung in den Summenskalen unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments SF-36v2 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):

- Zyklus 1 Tag 1 (Baseline)
- Zyklus 2-6 Tag 1
- Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm)
- 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage)

- zum Start einer nachfolgenden Therapie
- alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS
- 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)
- 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage)

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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 5 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 5 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 5 Punkte in der Summenskala MCS und in der Summenskala PCS operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in der Summenskala MCS und in der Summenskala PCS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite berichtet.

Zur Ableitung des Schwellenwertes von 15 % der Skalenspannweite als Responsekriterium für die Summenskalen MCS und PCS des SF-36v2 werden die empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 1998 verwendet (63), da die z-Scores der Domänen auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der US-Population von 1998 als Normstichprobe gebildet wurden.

Für den MCS beträgt das empirische Minimum 2,00 und das empirische Maximum 74,00 (63), sodass sich für den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite ein Schwellenwert von $(74,00-2,00)*0,15=10,80$ ergibt. Für die Summenskala MCS wird daher zusätzlich zu der \geq MCID 5 Punkte die Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,80 Punkte bzw. die Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,80 Punkte berichtet.

Für den PCS beträgt das empirische Minimum 4,00 und das empirische Maximum 71,00 (63), sodass sich für den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite ein Schwellenwert von $(71,00-4,00)*0,15=10,05$ ergibt. Für die Summenskala MCS wird daher zusätzlich zu der \geq MCID 5 Punkte die Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,05 Punkte bzw. die Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,05 Punkte berichtet.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (3) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS* herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Volanesorsen (64)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität

Das Erhebungsinstrument SF-36v2 ist ein indikationsunabhängiges etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es ist in den zur frühen Nutzenbewertung vorgelegten klinischen Studien häufig vertreten und wird bei der Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA bei einer Vielzahl von Indikationen herangezogen.

Entwickelt wurde der ursprüngliche Fragebogen SF-36v1 Anfang der 90er Jahr (65-67). Validiert wurde das Erhebungsinstrument von Brazier et al. in einer Studie mit 1980 Patienten, die in einer Allgemeinmedizinischen Praxis in Behandlung wegen verschiedener Erkrankungen waren (68). Untersucht wurden die Validität, die interne Konsistenz und die Test / Retest-Reliabilität. Durch die Validierungsstudie von Brazier et al (68) kann das Erhebungsinstrument SF-36 als validiert angesehen werden. Durch zahlreiche Übersetzungen war eine Weiterentwicklung zum SF-36v2 erforderlich, die ebenfalls validiert ist (69).

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Diese weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (5), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Die vom Entwickler für den die Summenskala MCS bestimmte MCID beträgt 4,6 Punkte und für die Summenskala PCS 3,8 Punkte (69). In zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren wurde eine Relevanzschwelle von 5 Punkten als eine Annäherung an eine geeignete MCID für die Summenskalen MCS und PCS des SF-36v2 angesehen (z. B. Volanesorsen (64)). Daher werden zum einen Responderanalysen mit einer MCID von 5 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* (46) 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.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Operationalisierung

Die *Unerwünschten Ereignisse* werden differenziert nach den Schweregraden *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente, Abbruch aller Therapiekomponenten)* 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. Aus den in Abschnitt 4.3 erhaltenen Ergebnissen werden in Abschnitt 4.4.2 alle signifikanten Ergebnisse betrachtet.

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 (3).

Validität

Unerwünschte Ereignisse werden in der Studie ANDROMEDA 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 Antitumorthherapie, 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 ANDROMEDA 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 dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der jüngsten Version (hier: 22.1) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Kodierung der *Unerwünschten Ereignisse* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

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

- Intention to treat-Population:
definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- Safety-Population:
definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig).
- Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen:
definiert als die Population derjenigen randomisierten Studienteilnehmer mit einer bestätigten Diagnose einer Amyloidose und messbarer Krankheit zu Baseline. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben sowie mindestens eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline aufweisen.

- Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen:
definiert als die Population derjenigen randomisierten Studienteilnehmer mit einem NT-proBNP-Wert ≥ 650 ng/l zu Baseline oder einer NYHA-Klassifikation III oder IV zu Baseline. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben sowie mindestens eine Messung des NT-proBNP-Wertes (wenn der NT-proBNP-Wert zu Baseline ≥ 650 ng/l beträgt) nach der Messung zu Baseline oder eine Bewertung des NYHA-Stadiums (wenn das NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline beträgt) nach der Bewertung zu Baseline aufweisen.
- Population mit bewertbarem renalen Ansprechen:
definiert als die Population derjenigen randomisierten Studienteilnehmer mit einem Proteinwert $>0,5$ g/Tag im Urin zu Baseline. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben sowie mindestens eine Messung des Proteins im Urin nach der Messung zu Baseline aufweisen.
- Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen:
definiert als die Population derjenigen randomisierten Studienteilnehmer mit einem anomalen Wert für die alkalische Phosphatase (z. B. $>1,5 \times \text{ULN}$) zu Baseline. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben sowie mindestens eine Messung der alkalischen Phosphatase nach der Messung zu Baseline aufweisen.

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist bei dem jeweiligen Endpunkt angegeben. In der Tabelle 4-4 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie ANDROMEDA aufgeführt.

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

Studienpopulation	D-VCd	VCd	Gesamt
Intention to treat-Population (primäre Population für die Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitseindpunkte)	195	193	388
Safety-Population (primäre Analyse für die Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheitseindpunkte)	193	188	381
Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen	186	183	369
Population der Responder (\geq PR) in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen (zensiert für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	179	148	
Population der Responder (\geq PR) in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen (unzensiert für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	179	157	
Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen	118	117	235
Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen (zensiert für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	58	39	

Studienpopulation	D-VCd	VCd	Gesamt
Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen (<i>unzensiert</i> für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	59	41	
Population mit bewertbarem renalen Ansprechen	117	113	230
Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen (<i>zensiert</i> für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	83	40	
Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen (<i>unzensiert</i> für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	83	45	
Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen	10	14	24
Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (<i>zensiert</i> für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	5	1	7
Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (<i>unzensiert</i> für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie ^{a)})	5	2	7

a: Für Studienteilnehmer mit suboptimalem hämatologischen Ansprechen oder Verschlechterung der Organfunktion ist der Beginn einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie nach drei Behandlungszyklen erlaubt (70). Diese ist definiert als Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT, Melphalan plus Dexamethason oder jede neue Kombinationsbehandlung, die mindestens eine neue Komponente außer den zugewiesenen Studienmedikamenten enthält (70).

Abkürzungen: ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d. h.: das heißt; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); z. B.: zum Beispiel.

4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methodik

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

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studie ANDROMEDA. Die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests werden mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie ANDROMEDA zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Die in diesem Abschnitt 4.2.5.2.4 gemachten Angaben gelten für den in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Datenschnitt. Sofern nicht anders angegeben, wird für fehlende Verträglichkeits- und Wirksamkeitsbewertungen keine Imputation der Daten vorgenommen.

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

Für die Endpunkte **HemPFS** und **MOD-PFS** (einschließlich der Einzelkomponenten **Zeit bis zur schweren Organschädigung** und **Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression**) erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben.

Für die Endpunkte **Zeit bis zum kompletten hämatologischen Ansprechen**, **Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN**, **der iFLC ≤20 mg/l**, **der dFLC <10 mg/l**, **Zeit bis zum Organansprechen** und **Zeit bis zur Organprogression** erfolgt die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Daratumumab durch Berechnung des Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Auswertung der Endpunkte **Ansprechrate CHR**, **Organansprechraten** und **Organprogressionsraten** werden die Effektmaße Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (RR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (RD) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet.

In der Studie ANDROMEDA und konsistent mit dem Behandlungsparadigma für Patienten mit AL-Amyloidose ist für Studienteilnehmer mit suboptimalem hämatologischen Ansprechen oder Verschlechterung der Organfunktion der Beginn einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie nach drei Behandlungszyklen erlaubt (70). Diese ist definiert als Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT, Melphalan plus Dexamethason oder jede neue Kombinationsbehandlung, die mindestens eine neue Komponente außer den zugewiesenen Studienmedikamenten enthält (70). Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA äußerte Bedenken, dieses unberücksichtigt zu lassen (30). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde für den Endpunkt **MOD-PFS** für die Auswertung die IPCW-Methode angewendet, um den Behandlungseffekt in Gegenwart einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie abzuschätzen (30). Dabei wurden Studienteilnehmer, die vor Eintreten einer hämatologischen Krankheitsprogression oder einer schweren Organschädigung oder des Todes eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert (**MOD-PFS (IPCW)**). Zusätzlich wurde eine Analyse ohne IPCW-Methode durchgeführt, bei der diejenigen Studienteilnehmer, die vor Eintreten einer

hämatologischen Krankheitsprogression oder einer schweren Organschädigung oder des Todes eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert werden (*MOD-PFS (Therapiewechsel zensiert)*).

Für alle Endpunkte das hämatologische Ansprechen und das Organansprechen (*Ansprechrates CHR, Zeit bis zum Erreichen des CHR, Organansprechrates, Zeit bis zum Organansprechen*) betreffend wurden nur die Daten bis zum Beginn einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie berücksichtigt (30). Diejenigen Studienteilnehmer, die eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert (*Ansprechrates CHR (Therapiewechsel zensiert), Zeit bis zum Erreichen des CHR (Therapiewechsel zensiert), Organansprechrates (Therapiewechsel zensiert), Zeit bis zum Organansprechen (Therapiewechsel zensiert)*).

Um dem ITT-Prinzip Rechnung zu tragen, werden in diesem Dossier für die Endpunkte *MOD-PFS, Ansprechrates CHR, Zeit bis zum Erreichen des CHR, Organansprechrates, Zeit bis zum Organansprechen* Analysen durchgeführt, bei denen diejenigen Studienteilnehmer, die eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie nicht zensiert werden (*MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Ansprechrates CHR (Therapiewechsel unzensiert), Zeit bis zum Erreichen des CHR (Therapiewechsel unzensiert), Organansprechrates (Therapiewechsel unzensiert), Zeit bis zum Organansprechen (Therapiewechsel unzensiert)*). Bei den jeweiligen Endpunkten sind in der Operationalisierung die jeweils für die Ergebnistabelle angewandten Analyseverfahren vermerkt.

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

Für die Auswertung der **Verträglichkeitsendpunkte** werden die Effektmaße OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen werden zusätzlich bei der Auswertung der

Verträglichkeitsendpunkte zeitadjustierte Analysen unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard-Modells durchgeführt und Hazard Ratios mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berichtet. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wird mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Darstellung der zeitadjustierten Analyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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.

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

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA 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.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der gezogenen Schlussfolgerungen unter Variation methodischer Faktoren. In der dargestellten Studie ANDROMEDA werden im Statistischen Analyseplan präspezifiziert verschiedene Analysemethoden für die verschiedenen Endpunkte dargestellt.

Für den primären Endpunkt, *Ansprechrates* CHR, wird neben der Bewertung des CHR durch das IRC in Sensitivitätsanalysen auch die Bewertung des CHR durch den Prüfarzt und durch einen Computeralgorithmus analysiert. Eine Bewertung des Ansprechens durch einen Computeralgorithmus ist nur für das hämatologische Ansprechen verfügbar, nicht für das Organansprechen. Infolge des nicht verblindeten Studiendesigns ist eine Bewertung des

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

Ansprechens durch den Prüfarzt als nicht verblindet anzusehen. Bewertungen des Ansprechens durch das IRC hingegen gelten als verblindet. Da konsistente Ergebnisse für alle drei Bewertungsmethoden erhalten werden, werden in dem vorliegenden Modul alle das hämatologische Ansprechen oder das Organansprechen enthaltenden Endpunkte ausschließlich auf Basis der Bewertung des Ansprechens durch das IRC analysiert dargestellt.

Für den sekundären Endpunkt *MOD-PFS* werden zusätzlich zu der Analyse auf Basis der Bewertung des hämatologischen Ansprechens und des Organansprechens durch den Prüfarzt verschiedene Analysemethoden angewendet. Die Analysen berücksichtigen dabei auf verschiedene Weise die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie durch Zensurierung. Neben der im Statistischen Analyseplan als Hauptanalyse präspezifizierten IPCW-Analyse wird eine die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie naiv zensurierende Analysen durchgeführt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Analyse ohne Zensurierung der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie verwendet. Daher werden in diesem Dossier die eine Zensurierung beinhaltenden Analysen für den Endpunkt *MOD-PFS* nur ergänzend dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie ANDROMEDA wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die Tabelle 4-5 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie ANDROMEDA.

Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie ANDROMEDA

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte ^g	Endpunkte Verträglichkeits- endpunkte
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich 	x	x
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • ≥65 Jahre 	x	x
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • asiatisch • andere 	x	x
Gewicht zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • ≤65 kg • >65 bis 85 kg • >85 kg 	x	x
Kardiales Stadium zu Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Mayo-Stadium I • Mayo-Stadium II • Mayo-Stadium IIIa/IIIb 	x	h)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte ^g	Endpunkte Verträglichkeits- endpunkte
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten	<ul style="list-style-type: none"> Liste A: ja Liste B: nein 	x	h)
Nierenfunktionsstatus zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> CrCl <60 ml/min CrCl ≥60 ml/min 	x	x
Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b	<ul style="list-style-type: none"> ja nein 	x	x
Renales Stadium zu Baseline ^c	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I Stadium II Stadium III 	x	h)
Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d	<ul style="list-style-type: none"> anomal normal 	x	h)
Erreichen eines Ansprechens bezüglich der dFLC ^e	<ul style="list-style-type: none"> ja nein 	x	h)
t(11;14) FISH	<ul style="list-style-type: none"> anomal normal 	x	h)
Zytogenetisches Risiko ^f	<ul style="list-style-type: none"> Hochrisiko Standardrisiko 	x	h)
ECOG-PS zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> ECOG-PS 0 ECOG-PS ≥1 	x	h)

a: Die Einteilung des kardialen Stadiums zu Baseline erfolgt nach Mayo.

b: Die Feststellung der kardialen Beteiligung erfolgt nach Mayo.

c: Stadium I: Proteinurie ≤5 g/24 h und eGFR ≥50 ml/min pro 1,73 m², Stadium II: entweder Proteinurie >5 g/24 h oder eGFR <50 ml/min pro 1,73 m², Stadium III: Proteinurie >5 g/24 h und eGFR <50 ml/min pro 1,73 m².

d: Anomale Alkalische Phosphatase zu Baseline ist definiert als >1,5 ULN.

e: Ein Ansprechen bezüglich der dFLC ist definiert als Reduktion um >50 % der dFLC.

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

g: Die in der Spalte Wirksamkeits- und patientenberichteten Endpunkte mit x markierten Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (30) nur für die Endpunkte CHR, MOD-PFS und Gesamtüberleben präspezifiziert, werden jedoch für alle Wirksamkeits- und patientenberichteten Endpunkte durchgeführt und sind in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (71).

h: Nur die in der Spalte Verträglichkeitsendpunkte mit x markierten Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (30) präspezifiziert und werden in diesem Dossier präsentiert. Die Analysen für die übrigen Subgruppen werden jedoch für die Verträglichkeitsendpunkte ebenfalls durchgeführt und sind in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (71).

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte^s</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeits- endpunkte</i>
Abkürzungen: CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); del: Deletion; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); kg: Kilogramm; min: Minute; ml: Milliliter; t: Translokation; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).			

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie ANDROMEDA sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Verträglichkeitsendpunkt angewendet werden (siehe Tabelle 4-5).

Bei der Subgruppe ***Geschlecht*** ist der Trennpunkt *männlich vs. weiblich* sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Verträglichkeitspunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Abgrenzung für Studien mit Studienteilnehmern beiderlei Geschlechts.

Bei der Subgruppe ***Alter*** ist der Trennpunkt *<65 Jahre vs. ≥65 Jahre* sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt berücksichtigt das übliche mediane Alter von Patienten mit AL-Amyloidose bei Diagnosestellung.

Bei der Subgruppe ***Abstammung*** sind die Trennpunkte *weiß vs. asiatisch vs. andere* sowohl für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen den gebräuchlichen Abgrenzungen bei Beteiligung unterschiedlicher teilnehmender Länder.

Bei der Subgruppe ***Gewicht zu Baseline*** sind die Trennpunkte *≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Abgrenzung für Studien mit erwachsenen Studienteilnehmern.

Bei der Subgruppe ***Kardiales Stadium zu Baseline*** sind die Trennpunkte *Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Das kardiale Stadium stellt zudem ein Stratifizierungsmerkmal dar. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (72).

Bei der Subgruppe ***Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*** ist der Trennpunkt *Liste A: ja vs. Liste B: nein* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Dieser Trennpunkt stellt zudem ein Stratifizierungsmerkmal dar. Der Trennpunkt spiegelt die regionalen Unterschiede wider.

Bei der Subgruppe **Nierenfunktionsstatus zu Baseline** ist der Trennpunkt $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$ vs. $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht den gebräuchlichen Einteilungen und ergibt sich aus der Definition der Einschränkungen für die Nierenfunktion (73).

Bei der Subgruppe **Kardiale Beteiligung zu Baseline** ist der Trennpunkt *ja* vs. *nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt spiegelt die Beteiligung oder Nicht-Beteiligung eines der möglichen bei der AL-Amyloidose beteiligten Organe wider.

Bei der Subgruppe **Renales Stadium zu Baseline** sind die Trennpunkte *Stadium I* vs. *Stadium II* vs. *Stadium III* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (25).

Bei der Subgruppe **Alkalische Phosphatase** sind die Trennpunkte *anomal* vs. *normal* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet.

Bei der Subgruppe **Erreichen eines Ansprechens bezüglich der dFLC** sind die Trennpunkte *ja* vs. *nein* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet und stellt zudem einen Endpunkt dar ($dFLC < 10 \text{ mg/l}$).

Bei der Subgruppe **t(11;14) FISH** sind die Trennpunkte *anomal* vs. *normal* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Die Translokation t(11;14) ist die häufigste Translokation, daher entspricht der Trennpunkt der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet.

Bei der Subgruppe **Zytogenetisches Risiko** sind die Trennpunkte *Hochrisiko* vs. *Standardrisiko* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte spiegeln weitere übliche zytogenetische Aberrationen im Anwendungsgebiet wider.

Bei der Subgruppe **ECOG-PS** ist der Trennpunkt *0* vs. ≥ 1 für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Ein ECOG-PS von 0 hat keinerlei negativen Einfluss auf die tägliche Aktivität, während bei einem ECOG-PS von 1 erste krankheitsbedingte Einschränkungen auftreten, die bei höherem ECOG-PS stärker werden.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Für die Studie ANDROMEDA werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die im Statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-5 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Analysen für die in der Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den aktuellen Datenschnitt dargestellt.

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

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

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

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, MOD-PFS, Zeit bis zur schweren Organschädigung, Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, HemPFS, Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen, Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l, Zeit bis zum Organansprechen, Zeit bis zur Organprogression, die patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird für die Studie ANDROMEDA 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 ohne Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares*-Test angegeben.

Für die Endpunkte *hämatologische Ansprechraten, Organansprechraten, und Organprogressionsraten* wird für die Studie ANDROMEDA der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells basierend auf dem Odds Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable ohne Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares*-Test angegeben.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionsterms aus dem statistischen Modell 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 signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von der Janssen-Cilag GmbH durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (71) und in Anhang 4-I dargestellt.

Bei diesem Vorgehen ist 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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 ist¹².

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitt: 1. Datenschnitt 14.02.2020	Daratumumab- Bortezomib- Cyclophosphamid- Dexamethason vs. Bortezomib- Cyclophosphamid- Dexamethason

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 in Tabelle 4-6 haben den Stand 03.06.2021.

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.

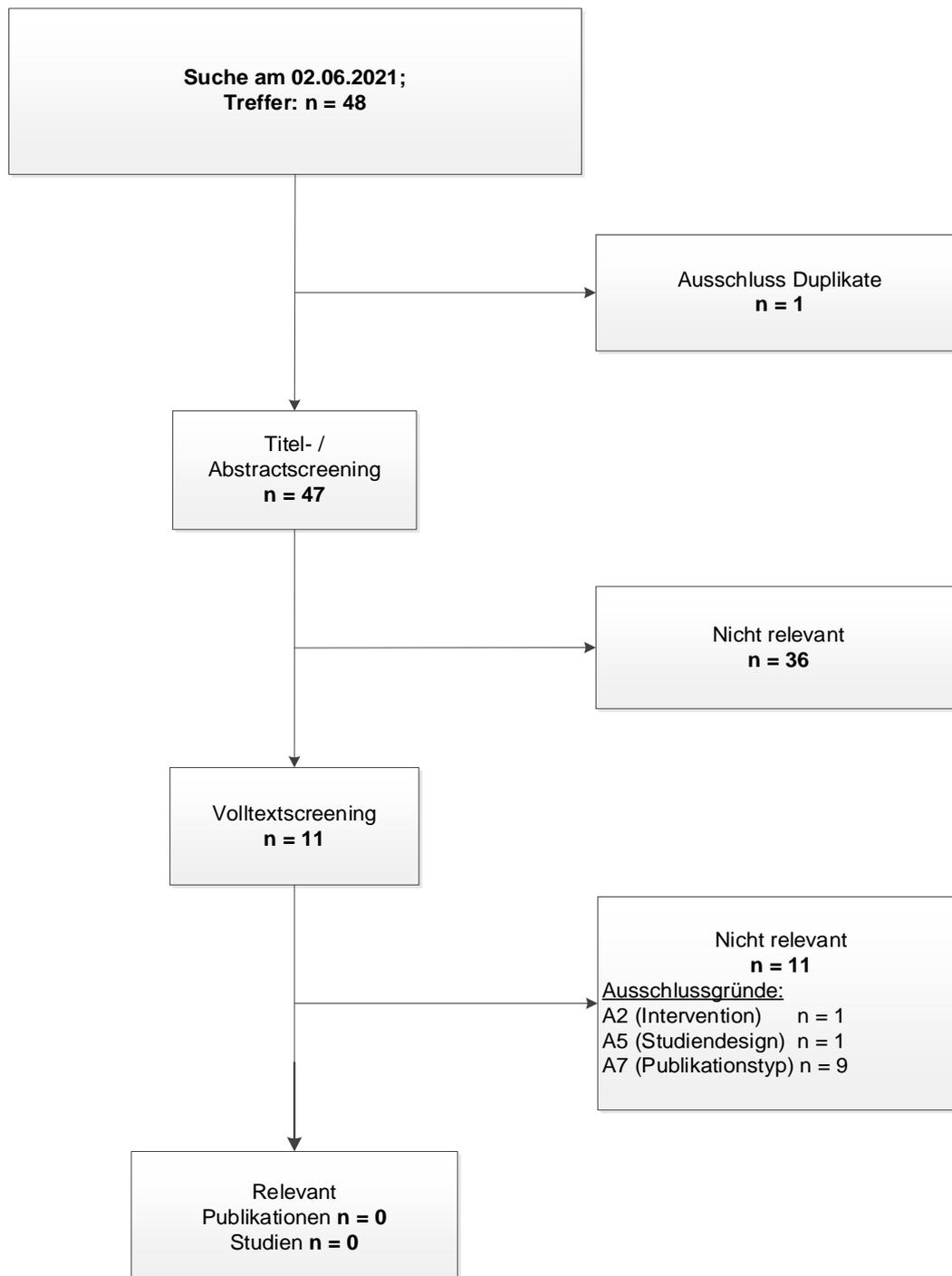


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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: 02.6.2021). Im ersten Schritt erfolgt eine allgemeine Suche nach

RCT mit Daratumumab in der Indikation AL-Amyloidose, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 48 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=1) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 47 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung des D-VCd Regimes selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 36 Publikationen für die Bewertung des D-VCd Regimes im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 11 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 11 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 klinische Studie ANDROMEDA bezieht (Abbildung 4-1).

Die Vollpublikation zu der Studie ANDROMEDA ist am 1. Juli 2021 in der Zeitschrift *New England Journal of Medicine* erschienen (74) und wurde daher zum Zeitpunkt der Durchführung der bibliografischen Literaturrecherche nicht gefunden. Sie wird in die Informationen zum Studienpool aufgenommen.

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 Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	ClinicalTrials.gov: NCT03201965 (75) ICTRP: NCT03201965 (76), EudraCT 2016- 001737-27 (77, 78) EU-CTR: EudraCT 2016- 001737-27 (79) PharmNet.Bund ^{b)} : EudraCT 2016- 001737-27 (80)	ja	nein	laufend (Rekrutierung beendet)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>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 PharmNet.Bund mit Suchzeitpunkt 06.07.2021 durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-8 haben den Stand 03.06.2021 bzw. 06.07.2021.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 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>) durchgeführt (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 *PharmNet.Bund* (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-VCd. Die Studie ANDROMEDA wird in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund 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 in der Tabelle 4-9 haben den Stand 16.06.2021.

Zur Bewertung der Kombination D-VCd 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	ja	ja	nein	ja (70)	ja (75-80)	ja (74) ^e
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Publikation zu der Studie ANDROMEDA wurde nicht in der bibliografischen Literaturrecherche gefunden, da die Publikation erst nach dem Datum der bibliografischen Literaturrecherche (02.06.2021) erschienen ist (01.07.2021).</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: 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
ANDROMEDA (54767414AMY 3001, NCT03201965)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	D-VCd: N=195 VCd: N=193	Screeningphase: Bis zu 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (Behandlung gemäß Protokoll) Mediane Behandlungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> D-VCd: 9,63 Monate VCd: 5,32 Monate Mediane Nachbeob- achtungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VCd: 11,89 Monate VCd: 11,11 Monate Gesamt: 11,37 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,44 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate	Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): Australien (4) Belgien (4) Brasilien (8) China (5) Dänemark (3) Deutschland (7) Frankreich (11) Griechenland (2), Großbritannien (2) Israel (5) Italien (6) Japan (12) Kanada (6) Mexiko (2) Niederlande (5) Polen (3) Schweden (2) Spanien (10) Südkorea (5) Türkei (6) Ungarn (3) USA (29) Entspricht 22 Ländern, 140 Zentren	Primärer Endpunkt: • Gesamtansprechrate CHR Sekundäre Endpunkte: • MOD-PFS • Gesamtüberleben • Ansprechrate CHR nach 6 Monaten • Zeit bis zum Erreichen des CHR • HemPFS • Rate der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l • Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l • Organansprechraten: Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate • Zeit bis zum Organansprechen: Zeit bis zum kardialen,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,44 Monate PRO-Endpunkt SF-36v2 (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,41 Monate Verträglichkeits- endpunkte (Safety-Population): D-VCd: 10,58 Monate VCd: 6,28 Monate Gesamt: 6,34 Monate	Studienzeitraum: Studienaufnahme: 10.10.2017 Studie laufend (Rekrutierung beendet) Datenschnitte: 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 14.02.2020	renalen, hepatischen Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> • Organprogressions- raten: Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate • Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression • EQ-5D VAS: Gesundheitszustand • EORTC QLQ-C30: Symptomskalen • EORTC QLQ Einzelitems • EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen • SF-36v2: Summenskalen MCS und PCS • Verträglichkeit
Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; etc. et cetera; ggf.: gegebenenfalls; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); ITT: Intention to treat; l: Liter; MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); mg: Milligramm; PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); USA: United States of America; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen (71).</p>						

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
<p>ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)</p>	<p>D-VCd-Arm: Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: Prämedikation Dexamethason, dann Daratumumab, dann Cyclophosphamid, dann Bortezomib, dann die verbleibende Menge Dexamethason <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression oder Beginn einer nachfolgenden Therapie, jedoch maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) seit der 1. Studienmedikation: 1.800 mg s.c. Tag 1 + <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22 <u>An Tagen mit Daratumumab-Gabe:</u> Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid + <u>Cyclophosphamid:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):</p>	<p>VCd-Arm: Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: zuerst Dexamethason, dann Cyclophosphamid, zum Schluss Bortezomib <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22 + <u>Cyclophosphamid:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche + <u>Dexamethason:</u> (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden. <u>Genereller Hinweis:</u> Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer</p>	<p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab: Um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, erhalten alle Studienteilnehmer 1 (bevorzugt) bis 3 Stunden vor jeder subkutanen Daratumumab-Infusion die folgenden Präinfusionsmedikamenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason: (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) 20 mg i.v. oder p.o. • Antipyretikum (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) (Promethazin i.v. soll vermieden werden) • Montelukast (Leukotrien-Inhibitor): 10 mg p.o. (oder ein Äquivalent) kann optional in Zyklus 1 an Tag 1 vorab bis zu 24 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. <p>Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Gabe außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	<p>300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche</p> <p><u>An Tagen mit Daratumumab-Gabe:</u> Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab</p> <p>+</p> <p><u>Dexamethason</u> (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) <i>Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):</i></p> <p><u>An Tagen ohne Daratumumab-Gabe:</u> 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden.</p> <p><u>An Tagen mit Daratumumab-Gabe:</u> 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 als Prämedikation für Daratumumab 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 am Tag nach der Daratumumab-Gabe</p> <p><u>Genereller Hinweis:</u> Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann</p>	<p>Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht werden.</p>	<p>Verabreichung erfolgt 3 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Die Verabreichung von niedrig dosiertem oralen Methylprednisolon (<=20 mg) oder eines Äquivalents soll am Tag nach der subkutanen Daratumumab-Infusion in Erwägung gezogen werden. Für den Fall, dass in dem eingesetzten Therapieregime bereits ein Kortikosteroid (z. B. Dexamethason) am Tag nach der subkutanen Daratumumab-Infusion verabreicht wird, ist keine zusätzliche Verabreichung von Steroiden zur Postmedikation erforderlich, es kann jedoch dennoch vom Prüfarzt erwogen werden. Für Studienteilnehmer im D-VCD-Arm, die nach Abschluss von 6 Zyklen D-VCD die Behandlung mit einer Daratumumab-Monotherapie fortsetzen und bei denen keine infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse auftreten, liegt die Verabreichung von Kortikosteroiden nach der Daratumumab-Infusion im Ermessen des Prüfarztes. Hinweis: Die Studienteilnehmer erhalten weiterhin vor jeder Gabe von Daratumumab 20 mg Dexamethason oder ein</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristik</i> <i>a</i> <i>z. B. Vorbehandlung,</i> <i>Behandlung in der Run-in-</i> <i>Phase etc.</i>
	Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 (an Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) verabreicht werden.		<p>Äquivalent zur Vorbehandlung.</p> <p>Bei Studienteilnehmern mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit leichtem Asthma oder mit COPD mit FEV1 <80 % beim Screening oder im Studienverlauf ohne Anamnese) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Inhibitor (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol Aerosol • Medikation zur Kontrolle von Lungenerkrankungen (z. B. inhalative Kortikosteroide plus lang-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist für Studienteilnehmer mit Asthma, lang-wirksame Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol plus inhalative Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD) <p>Darüber hinaus können diese Risikostudienteilnehmer nach der subkutanen Daratumumab-Infusion zur Überwachung bis zu 2 Nächten lang hospitalisiert werden.</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
<p>Abkürzungen: BMI: Körpermasseindex (Body Mass Index); COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; etc.: et cetera; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; p.o.: per os; s.c.: subkutan; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; z. B.: zum Beispiel. Quelle: Studienprotokoll 54767414AMY3001 (81).</p>			

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

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VCd	VCd	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter, Jahre</i>			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	62,2 (10,16)	64,0 (9,66)	63,1 (9,94)
Median	62,0	64,0	64,0
Spannweite	(34; 87)	(35; 86)	(34; 87)
Kategorie, n (%)			
<65 Jahre	108 (55,4%)	97 (50,3%)	205 (52,8%)
>=65 Jahre	87 (44,6%)	96 (49,7%)	183 (47,2%)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
N	195	193	388
weiblich	87 (44,6%)	76 (39,4%)	163 (42,0%)
männlich	108 (55,4%)	117 (60,6%)	225 (58,0%)
<i>Abstammung, n (%)</i>			
N	195	193	388
indigene Völker Amerikas oder Alaskas	1 (0,5%)	2 (1,0%)	3 (0,8%)
Asiatisch	30 (15,4%)	34 (17,6%)	64 (16,5%)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (3,1%)	7 (3,6%)	13 (3,4%)
indigene Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
weiß	151 (77,4%)	143 (74,1%)	294 (75,8%)
mehrere	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
unbekannt	7 (3,6%)	5 (2,6%)	12 (3,1%)
<i>Ethnizität, n (%)</i>			

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VCd	VCd	Gesamt
N	195	193	388
spanisch oder lateinamerikanisch	9 (4,6%)	13 (6,7%)	22 (5,7%)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch	179 (91,8%)	176 (91,2%)	355 (91,5%)
unbekannt	7 (3,6%)	4 (2,1%)	11 (2,8%)
Gewicht, kg			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	73,38 (15,896)	73,41 (17,345)	73,40 (16,611)
Median	73,00	70,00	72,00
Spannweite	(41,5; 141,5)	(38,0; 134,6)	(38,0; 141,5)
Kategorie, n (%)			
<=65 kg	62 (31,8%)	74 (38,3%)	136 (35,1%)
>65 to 85 kg	96 (49,2%)	74 (38,3%)	170 (43,8%)
>85 kg	37 (19,0%)	45 (23,3%)	82 (21,1%)
Größe, cm			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	167,32 (10,449)	168,13 (10,231)	167,72 (10,336)
Median	167,2	168,1	168,00
Spannweite	(140,0; 190,5)	(139,1; 193,0)	(139,1; 193,0)
Körperoberfläche, m²			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	1,84 (0,237)	1,84 (0,255)	1,84 (0,246)
Median	1,83	1,81	1,81
Spannweite	(1,3; 2,5)	(1,2; 2,7)	(1,2; 2,7)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)			
N	195	193	388
0	90 (46,2%)	71 (36,8%)	161 (41,5%)
1	86 (44,1%)	106 (54,9%)	192 (49,5%)
2	19 (9,7%)	16 (8,3%)	35 (9,0%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Zeit seit initialer Diagnose der AL-Amyloidose, Tage			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	101,5 (220,22)	62,4 (90,70)	82,1 (169,63)
Median	48,0	43,0	43,0
Spannweite	(8; 1611)	(5; 1102)	(5; 1611)

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

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VCd	VCd	Gesamt
Kategorie, n (%)			
<=30	51 (26,2%)	55 (28,5%)	106 (27,3%)
>30-60	74 (37,9%)	83 (43,0%)	157 (40,5%)
>60	70 (35,9%)	55 (28,5%)	125 (32,2%)
Isotyp des AL, n (%)^a			
N	195	193	388
Lambda	158 (81,0%)	149 (77,2%)	307 (79,1%)
Kappa	37 (19,0%)	44 (22,8%)	81 (20,9%)
Organbeteiligung, n (%)			
N	195	193	388
Herz	140 (71,8%)	137 (71,0%)	277 (71,4%)
Niere	115 (59,0%)	114 (59,1%)	229 (59,0%)
Leber	15 (7,7%)	16 (8,3%)	31 (8,0%)
Gastrointestinaltrakt	30 (15,4%)	29 (15,0%)	59 (15,2%)
Lunge	3 (1,5%)	5 (2,6%)	8 (2,1%)
Nerven	42 (21,5%)	33 (17,1%)	75 (19,3%)
PNS	32 (16,4%)	24 (12,4%)	56 (14,4%)
ANS	11 (5,6%)	11 (5,7%)	22 (5,7%)
Weichteilgewebe	51 (26,2%)	55 (28,5%)	106 (27,3%)
Anzahl der beteiligten Organe			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	2,0 (0,97)	2,0 (1,03)	2,0 (1,00)
Median	2,0	2,0	2,0
Spannweite	(1; 5)	(1; 6)	(1; 6)
Kategorie, n (%)			
1 Organ	66 (33,8%)	68 (35,2%)	134 (34,5%)
2 Organe	76 (39,0%)	77 (39,9%)	153 (39,4%)
>=3 Organe	53 (27,2%)	48 (24,9%)	101 (26,0%)
Kardiales Stadium gemäß Mayo, n (%)^b			
N	195	193	388
Mayo-Stadium I	47 (24,1%)	43 (22,3%)	90 (23,2%)
Mayo-Stadium II	76 (39,0%)	80 (41,5%)	156 (40,2%)
Mayo-Stadium IIIa	70 (35,9%)	64 (33,2%)	134 (34,5%)
Mayo-Stadium IIIb	2 (1,0%)	6 (3,1%)	8 (2,1%)

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VCd	VCd	Gesamt
<i>NYHA-Klassifikation, n (%)</i>			
N	195	193	388
NYHA-Stadium I	101 (51,8%)	94 (48,7%)	195 (50,3%)
NYHA-Stadium II	77 (39,5%)	89 (46,1%)	166 (42,8%)
NYHA-Stadium IIIa	17 (8,7%)	10 (5,2%)	27 (7,0%)
<i>Nierenfunktionsstatus zu Baseline, n (%)</i>			
N	195	193	388
CrCl <60 ml/min	69 (35,4%)	62 (32,1%)	131 (33,8%)
CrCl ≥60 ml/min	126 (64,6%)	131 (67,9%)	257 (66,2%)
<i>Chronische Niereninsuffizienz Stadium, n (%)^c</i>			
N	195	193	388
Stadium I	60 (30,8%)	55 (28,5%)	115 (29,6%)
Stadium II	69 (35,4%)	76 (39,4%)	145 (37,4%)
Stadium III	51 (26,2%)	41 (21,2%)	92 (23,7%)
Stadium IV	15 (7,7%)	21 (10,9%)	36 (9,3%)
Stadium V (Endstadium)	0	0	0
<i>Renales Stadium, n (%)^d</i>			
N	193	193	386
Stadium I	107 (55,4%)	101 (52,3%)	208 (53,9%)
Stadium II	67 (34,7%)	74 (38,3%)	141 (36,5%)
Stadium III	19 (9,8%)	18 (9,3%)	37 (9,6%)
<i>Zytogenetisches Risikoprofil bei Studieneintritt, n (%)^e</i>			
N	155	166	321
Hochrisiko	17 (11,0%)	19 (11,4%)	36 (11,2%)
Standardrisiko	138 (89,0%)	147 (88,6%)	285 (88,8%)
<p>a: Basierend auf entweder der Immunfixation oder den freien Leichtketten.</p> <p>b: Das kardiale Stadium wird auf der Grundlage der Kombination von NT-proBNP und hs-cTnT bestimmt. Studienteilnehmer im Stadium IIIb sollten gemäß Protokoll von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Alle Studienteilnehmer wiesen beim Screening ein Stadium IIIa auf, einige wurden jedoch bis zu Tag 1 Tag des Zyklus 1 progredient zu Stadium IIIb.</p> <p>c: Das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz wird anhand der eGFR abgeleitet.</p> <p>d: Das renale Stadium ergibt sich aus der Kombination von eGFR und Proteinurie.</p> <p>e: Das zytogenetische Risikoprofil basiert auf einem FISH-Test oder einer Karyotypisierung. Hochrisiko ist definiert als: 1) durch FISH-Testung: t (4; 14), t (14; 16), und del17p oder 2) durch Karyotypisierung t (4; 14), del17p.</p> <p>Die Prozentsätze werden mit der Anzahl n der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe mit den verfügbaren Daten N als Nenner berechnet.</p>			

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VCd	VCd	Gesamt
Abkürzungen: AL: Amyloidogene freie Leichtketten(Amyloid Light-chain); ANS: Autonomes Nervensystem; cm: Zentimeter; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association; PNS: Peripheres Nervensystem; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle TSIDEM02 (70).			

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei denen weder Studienteilnehmer noch Prüfer verblindet sind. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen. Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro

Besuchsdatum enthält. Das IRC ist somit verblindet und Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet.

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. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgt in einem 1 : 1-Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach dem kardialen Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa), den Ländern, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) und dem Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Die beiden Behandlungsarme sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Es werden in der Studie ANDROMEDA 388 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 195 Studienteilnehmer im D-VCd-Arm und 193 Teilnehmer im VCd-Arm sind.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Beschreibung der Studienpopulation

In die Studie ANDROMEDA sind erwachsene Teilnehmer mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eingeschlossen, die für eine Therapie mit Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason geeignet und nicht vortherapiert sind. Das Studienkollektiv umfasst Teilnehmer mit einer oder mehreren Organbeteiligungen nach Definition der Konsensus Leitlinien zur AL-Amyloidose (14). Alle Studienteilnehmer haben einen ECOG-Performance Status von 0, 1, oder 2. Die Teilnehmer haben maximal ein kardiales Mayo Stadium IIIa und maximal ein NYHA-Stadium IIIa und mindestens eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von ≥ 20 ml/min/1,73 m². 8 Teilnehmer verschlechterten sich zwischen Screening und Tag 1 von Zyklus 1 von Mayo-Stadium IIIa auf Mayo-Stadium IIIb: 2 Teilnehmer (1,0 %) im D-VCd-Arm und 6 Teilnehmer (3,1 %) im VCd-Arm. Sowohl Patienten mit einer Grad 2 sensorischen oder Grad 1 schmerzhaften peripheren Neuropathie, als auch Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Studienmedikation sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Gleiches gilt für Patienten mit einer zusätzlichen Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms und Probanden, für die eine Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 6 Zyklen der Studienmedikation geplant ist. Eine Sammlung von Stammzellen ist in diesem Zeitraum erlaubt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen der Zielpopulation.

Eignung der Studienpopulation für eine Therapie mit VCd

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Nutzenbewertung eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden festgelegt (2).

Für die Teilnehmer der Studie ANDROMEDA wird geprüft, ob sie patientenindividuell für eine Therapie mit VCd geeignet sind. Die Studienteilnehmer sind neu diagnostiziert und nicht vortherapiert.

VCd ist für alle neu diagnostizierten Patienten mit AL-Amyloidose eine wirksame Standardtherapie, wenn **Allgemeinzustand und Organfunktionen** es erlauben und sofern keine **absoluten Kontraindikationen** gegen einen der Wirkstoffe vorliegen (18). In Einzelfällen kann in der ersten Therapielinie anstelle einer Behandlung mit VCd bei einem Plasmazellanteil im Knochenmark <10 % und fehlenden Kontraindikationen direkt eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT (d. h. ohne Induktionstherapie; im Folgenden „**induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT**“ genannt), durchgeführt werden (18, 82).

Zu Beginn werden die Therapieoptionen der Erstlinientherapie der AL-Amyloidose dargestellt. Darauf aufbauend wird geprüft, ob die Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA VCd-geeignet sind.

Hintergrund zur Erstlinientherapie von Patienten mit AL-Amyloidose

Zur Behandlung der systemischen AL-Amyloidose ist keine medikamentöse Therapie zugelassen. Da es sich bei der systemischen AL-Amyloidose wie beim Multiplen Myelom um Plasmazelldyskrasien handelt, werden als Off-Label-Use medikamentöse Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms in modifizierter Form eingesetzt (17).

In der ersten Therapielinie kommen Chemotherapien inklusive neuerer Substanzen sowie die Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zum Einsatz. 75 - 90 % der Patienten werden mit einer Chemotherapie ggf. in Kombination mit neueren Substanzen behandelt, nur 10 – 25 % der Patienten kommen für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT mit oder ohne vorherige Induktionstherapie in Frage (17, 18, 83). Es ist im Rahmen der Therapieentscheidung zu prüfen, ob der Patient für die myeloablative, nebenwirkungsreiche Hochdosis-Melphalantherapie und die ASZT geeignet ist. Für die Entscheidung sind generell das Alter des Patienten, sein Allgemeinzustand und der Organstatus heranzuziehen. Die Entscheidungskriterien für die ASZT-Eignung variieren in der Literatur und den Zentren jedoch in einigen Kriterien (17, 18, 83-86). Die Mehrzahl der Patienten ist wegen einer fortgeschrittenen Organbeteiligung oder eines schlechten Allgemeinzustandes nicht für diese Therapie geeignet.

Über die Bedeutung der Induktionstherapie im Rahmen der Behandlung der AL-Amyloidose wird ein wissenschaftlicher Diskurs geführt, wobei die vorliegenden Daten stark darauf hindeuten, dass alle transplantationsgeeigneten Patienten von einer Induktionstherapie profitieren (87). Heutzutage ist eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT kein Therapiestandard, wie auch aus den Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. zur G-BA Beratung im Oktober 2020 hervorgeht (2).

Die 75 - 90 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, unterscheiden sich hinsichtlich Allgemeinzustand und der Art und Schwere der Organbeteiligung (18, 88). Abhängig von diesen Faktoren werden gemäß Onkopedia Leitlinie verschiedene Therapiekombinationen empfohlen (17, 18). Es soll die schnellst wirksame und effektivste Therapie, die der Patient mit den einhergehenden Nebenwirkungen vertragen kann, gegeben werden (84). Somit ist eine Dreifachkombinationstherapie anzustreben.

Eignung für eine Dreifachkombinationstherapie

Gemäß der Onkopedia Leitlinie werden für AL-Amyloidose Patienten mit gutem Allgemeinzustand und ohne schweren Herzbefall Dreifachkombinationstherapien empfohlen (18). Eine Dreifachkombinationstherapie ist einer *Zweifachkombination* nach Möglichkeit vorzuziehen, da die schnellst wirksame und effektivste Therapie, die der Patient mit den einhergehenden Nebenwirkungen vertragen kann, gegeben werden soll (84).

In der Studie ANDROMEDA sind Patienten mit schwerem Herzbefall, gemessen durch das kardiale Mayo Stadium IIIb oder die NYHA Klasse IIIb oder IV, ausgeschlossen (81). 8 Teilnehmer verschlechterten sich zwischen Screening und Tag 1 von Zyklus 1 von Mayo Stadium IIIa auf IIIb. Dies betrifft 2 Teilnehmer (1,0 %) im D-VCd-Arm und 6 Teilnehmer (3,1 %) im VCd-Arm (70). Aufgrund des geringen Patientenanteils an der Studienpopulation ist nicht davon auszugehen, dass diese Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit haben.

Auch der Allgemeinzustand der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patienten spricht nicht gegen die Gabe einer Dreifachkombinationstherapie. Über 90 % der eingeschlossenen Teilnehmer haben keine Einschränkung des Allgemeinzustandes oder eine Einschränkung nur bei körperlicher Anstrengung gemessen durch ECOG-PS 0 und 1. 9,0 % der Studienteilnehmer haben einen ECOG-PS 2 und sind nicht mehr arbeitsfähig, sie sind aber mobil und können sich selbst versorgen.

Fazit: Auf Basis der Schwere des Herzbefalls und des Allgemeinzustands ist die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA für eine **Dreifachkombinationstherapie geeignet**. Da eine Dreifachkombinationstherapie einer *Zweifachkombination* nach Möglichkeit vorzuziehen ist (84), werden sowohl die in der Onkopedia Leitlinie empfohlenen Zweifachkombinationen, als auch die dort genannte Einzelsubstanz Bortezomib nicht als für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA geeignet angesehen.

Auswahl einer geeigneten Dreifachkombinationstherapie für die Patienten in der Studie ANDROMEDA

Folgende Dreifachkombinationen zur Erstlinientherapie hat der Gemeinsame Bundesausschuss als geeignete Komparatoren der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd), Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason und Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason (2). Es stellt sich somit erstens die Frage, ob die Patienten in der Studie ANDROMEDA **Bortezomib-basiert** therapiert werden sollten. Zweitens ist zu diskutieren, ob eine Gabe von **Melphalan** in der Studie ANDROMEDA sinnvoll wäre, da diese eine spätere Hochdosis-Melphalantherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ausschließt (18).

Diskussion einer Bortezomib-basierten Erstlinientherapie

Für die Kombination Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit AL-Amyloidose liegen im Wesentlichen Daten aus den Studien von Venner et al., Mikhael et al. und Palladini et al. vor (89-91). Die Kombination von Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason basiert auf Studiendaten von Kastritis et al. (92).

Bortezomib-basierte Therapiekombinationen werden in der Onkopedia Leitlinie sowohl für Stammzelltransplantationsgeeignete als auch -ungeeignete Patienten empfohlen (18) und stellen in den meisten Zentren den Standard in der Erstlinientherapie dar (17, 84, 86, 93). Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine Induktionstherapie mit Bortezomib ein Drittel der initial transplantationsungeeigneten Patienten Stammzelltherapie-fähig machen kann (94). Die Behandlung mit Bortezomib zeichnet sich durch die schnelle Reduktion der die Erkrankung verursachenden Leichtketten aus (18). Bortezomib kann zu Neurotoxizität führen. Eine Behandlung mit Bortezomib ist daher gemäß Onkopedia Leitlinie bei Patienten mit vorbestehender schmerzhafter Polyneuropathie kontraindiziert, eine symptomatische Polyneuropathie ist hingegen eine relative Kontraindikation (18).

Ausschluss von Patienten mit einer vorbestehenden symptomatischen oder schmerzhaften Polyneuropathie aus der Studie ANDROMEDA

Zur Vermeidung des Auftretens oder der Verschlechterung von Polyneuropathien (PNP) unter der Gabe von Bortezomib sind in der Studie ANDROMEDA sowohl Patienten mit einer Grad 2 sensorischen oder einer Grad 1 schmerzhaften peripheren Neuropathie, als auch Patienten mit Kontraindikationen gegen Bortezomib ausgeschlossen (81). In der Fachinformation von Bortezomib wird bei einer vorbestehenden *schweren* Neuropathie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung gefordert (95). Das bedeutet, dass ausschließlich asymptotische Patienten mit Verlust an Sehnenreflexen oder Parästhesien ohne Schmerzen oder Funktionsverlust eingeschlossen werden dürfen (96). Das Ausschlusskriterium der Studie ANDROMEDA ist somit **fachinformationskonform** und geht über die Kriterien der Fachinformation von Bortezomib hinaus. Das Vorgehen in der Studie ANDROMEDA ist auch **leitlinienkonform**, da Patienten mit einer symptomatischen oder einer schmerzhaften Polyneuropathie ausgeschlossen sind und somit nur asymptotische Patienten in die Studie eingeschlossen werden dürfen (18).

Neben dem Ausschluss der Patienten mit symptomatischer oder schmerzhafter Polyneuropathie hat man weitere Schutzmaßnahmen getroffen, um das Risiko, eine PNP zu erleiden oder diese zu verschlechtern, zu reduzieren: In der Studie ANDROMEDA ist ein Bortezomib-Regime in Höhe von $1,3 \text{ mg/m}^2$ einmal wöchentlich in der subkutanen Verabreichung gewählt worden. Die einmal wöchentliche Gabe von Bortezomib zeigt im Vergleich zu der zweimal wöchentlichen Gabe ein vergleichbares Ansprechen und eine geringere Neurotoxizität (14, 91, 97). Dasselbe gilt auch für die subkutane Darreichung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Gabe (98-100).

Legt man einen strengeren Maßstab als Fachinformation und Leitlinie an und quantifiziert alle Patienten mit einer Beteiligung des peripheren Nervensystems (PNS), betrifft dies 14,4 % der ANDROMEDA Studienpopulation (70). Dies sind zu Baseline 22 Patienten im VCd-Arm und 32 Patienten im D-VCd Arm. Somit kann nach IQWiG Kriterien auch bei diesem strengeren Maßstab die gesamte Studienpopulation der Studie ANDROMEDA für das vorliegende Anwendungsgebiet herangezogen werden (5).

Fazit zur vorbestehenden symptomatischen oder schmerzhaften Polyneuropathie

Die Patientenselektion der Studie ANDROMEDA ist hinsichtlich der Gabe von Bortezomib bei einer vorbestehenden symptomatischen oder schmerzhaften PNP fach- und leitlinienkonform. Die in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patienten sind für eine Therapie mit Bortezomib geeignet. Zudem reduziert das in der Studie ANDROMEDA gewählte Bortezomib-Regime in Höhe von $1,3 \text{ mg/m}^2$ einmal wöchentlich in der subkutanen Verabreichung das Risiko, eine PNP zu erleiden oder diese zu verschlechtern im Vergleich zu einer zweimal wöchentlichen bzw. einer intravenösen Gabe.

Fazit zur Diskussion einer Bortezomib-basierten Erstlinientherapie

Die Gabe von Bortezomib ermöglicht eine schnelle Leichtkettenreduktion, was bei den Patienten in der Studie ANDROMEDA mit im Median zwei beteiligten Organen zum Erhalt der Organfunktion und Verbesserung der Lebenserwartung zielführend ist. Eine Bortezomib-basierte Therapie wird für die in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen transplantationsgeeigneten und -ungeeigneten Patienten als Erstlinientherapie empfohlen. Durch den Ausschluss sowohl von Patienten mit einer Grad 2 sensorischen oder einer Grad 1 schmerzhaften peripheren Neuropathie, als auch Patienten mit Kontraindikationen gegen Bortezomib aus der Studie ANDROMEDA stehen keine Kontraindikationen der Gabe von Bortezomib entgegen. Die Patienten in der Studie ANDROMEDA sind daher für eine Bortezomib-basierte Dreifachkombination geeignet.

Diskussion einer Melphalan-basierten Dreifachkombination als Erstlinientherapie

Mit Bortezomib/ Melphalan / Dexamethason und Lenalidomid/ Melphalan / Dexamethason stehen zwei mögliche Melphalan-basierte Dreifachkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verfügung.

Die Wahl einer Melphalan-basierten Therapie ist davon abhängig, ob im weiteren Therapieverlauf potenziell eine ASZT durchgeführt werden könnte. Bei aktuell oder später potenziell transplantationsgeeigneten Patienten sollte wegen der Stammzelltoxizität von Melphalan auf eine Melphalan-basierte Induktionstherapie verzichtet werden, um die Möglichkeit einer späteren Stammzellapherese und der Hochdosischemotherapie zu erhalten (17). Dies entspricht den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2).

Auch wenn der Anteil von ASZT-geeigneten Patienten in der Versorgungsrealität nur 10-25 % der Patienten betrifft, kann doch ein Drittel der initial transplantationsungeeigneten Patienten im Rahmen einer Bortezomib-basierten Induktionstherapie Stammzelltherapie-fähig werden (94). In die Studie ANDROMEDA können sowohl transplantationsgeeignete Patienten, die eine Induktionstherapie mit VCD erhalten sollen, als auch transplantationsungeeignete Patienten eingeschlossen werden: Ausgeschlossen sind im Rahmen der Studie lediglich Patienten, für die eine Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 6 Zyklen der Studienmedikation geplant ist. Eine Sammlung der Stammzellen ist hingegen bereits möglich (81). Für die transplantationsgeeigneten Patienten in der Studie ANDROMEDA ist auf Melphalan als Induktionstherapie vor der Hochdosis-Melphalantherapie zu verzichten. Bei den transplantationsungeeigneten Patienten besteht die Möglichkeit einer Reversibilität der Kontraindikationen gegen eine ASZT und daher sollte ebenfalls kein Melphalan gegeben werden.

Eine mögliche Melphalan-basierte Dreifachkombination wäre die Gabe von **Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason**. Diese Dreifachkombination wurde vom G-BA als eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Studiendaten zur Kombination Lenalidomid / Melphalan/ Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit AL-Amyloidose stammen von Moreau et al., Hegenbart et al., Sanchorawala et al. und Dinner et al. (101-104). Das Ansprechen auf Immunmodulatoren ist gewöhnlich langsamer als das von Bortezomib (86). Zudem kann Lenalidomid bei Patienten mit und ohne Nierenbeteiligung die Nierenfunktion vorübergehend oder dauerhaft verschlechtern (94). Lenalidomid erhöht das Risiko eines Anstiegs von NT-proBNP, was im Allgemeinen mit einer klinischen Verschlechterung assoziiert ist (94). Gertz et al. sprechen sich daher gegen eine Gabe von Lenalidomid bei Patienten mit Herzbeteiligung aus (94). Der Einsatz von Lenalidomid wird oftmals erst nach einem Rezidiv empfohlen (17, 83, 86, 94). Ca. 71 % der Patienten in der Studie ANDROMEDA haben eine Herz- und 59 % der Patienten eine Nierenbeteiligung (70). Sowohl die Organbeteiligung als auch die Empfehlung von Lenalidomid als Zweitlinientherapie sprechen gegen eine Wahl einer Lenalidomid-basierten Therapiekombination für die Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA.

Fazit zur Melphalan-basierten Dreifachkombination als Erstlinientherapie

Eine Melphalan-basierte Induktionstherapie ist somit für die Studienteilnehmer keine Therapiealternative. Dies schließt die Verwendung der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthaltenen Dreifachkombinationen Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason und Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason als mögliche Komparatoren für die Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA aus.

Eignung für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT

In Einzelfällen kann bei transplantationsgeeigneten Patienten in der ersten Therapielinie anstelle einer Induktionstherapie mit VCd bei einem Plasmazellanteil im Knochenmark <10 % und fehlenden Kontraindikationen direkt eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT (d. h. ohne Induktionstherapie; im Folgenden „induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT“ genannt), durchgeführt werden (2, 18, 82).

Aus der Studie ANDROMEDA sind solche Patienten per Protokoll ausgeschlossen: Probanden, für die eine Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 6 Zyklen der Studienmedikation geplant ist, können nicht in die Studie eingeschlossen werden. Eine Sammlung der Stammzellen ist während dieses Zeitraums hingegen möglich (81).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass Patienten auch aus Ländern, in denen typischerweise keine Transplantation angeboten wird, in die Studie rekrutiert werden. Dadurch könnten möglicherweise Patienten eingeschlossen werden, die im deutschen Versorgungskontext eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT erhalten könnten. Im Folgenden soll geklärt werden, wie hoch der Anteil der Studienteilnehmer in der Studie ist, welche für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT infrage gekommen wären und wenn dies der Fall ist, welche Auswirkungen dies auf die Aussagekraft der Studie ANDROMEDA hätte.

In der Studie ANDROMEDA ist die Frage, ob Studienteilnehmer aus Ländern kommen, welche typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, ein Stratifikationsfaktor (81). Liste A umfasst die Studienteilnehmer aus Ländern, die typischerweise eine Transplantation anbieten, Liste B, diejenigen aus Ländern, die typischerweise keine Transplantation anbieten. Drei Viertel der Studienteilnehmer stammen aus Ländern, die typischerweise eine Transplantation anbieten (D-VCd: n=147 (75,4 %); VCd: n=146 (75,6 %) (70). Somit stammen 47 (24,4 %) der Patienten im D-VCd-Arm bzw. 48 (24,6 %) der Patienten in VCd-Arm aus Ländern, die typischerweise keine Transplantation anbieten. Diese rund 25 % der Teilnehmer je Studienarm könnten daher Studienteilnehmer beinhalten, welche im deutschen Versorgungskontext möglicherweise für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT infrage gekommen wären. Diese Liste B-Studienteilnehmer können sowohl transplantationsgeeignet, als auch -ungeeignet sein. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, die für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT infrage kommen, höher sein wird als im deutschen Versorgungskontext. Die induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT ist sowohl im deutschen Versorgungskontext als auch in internationalen Zentren kein Therapiestandard, wie u. a. aus den Stellungnahmen zur G-BA Beratung 2020 hervorgeht (2, 18, 82), und wird nur in Einzelfällen umgesetzt. Daher ist auch nur für Einzelfälle der rund 25 % Liste B-Studienteilnehmer in der Studie ANDROMEDA von einer potenziellen Eignung für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT auszugehen. Dieser Anteil wird deutlich unter der 20 %-Relevanzgrenze des IQWiG liegen. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA maßgeblich beeinflusst werden.

Die Aussagekraft der Studie wird durch diese Einzelfälle, welche potenziell für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT infrage kämen, nicht eingeschränkt.

Fazit zur Eignung der Studienpopulation für eine Therapie mit VCd

Im Rahmen der medikamentösen Erstlinientherapie ist eine Dreifachkombinationstherapie einer *Zweifachkombination* nach Möglichkeit vorzuziehen, da die schnellst wirksame und effektivste Therapie, die der Patient mit den einhergehenden Nebenwirkungen vertragen kann, gegeben werden soll (84). Die Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA sind aufgrund ihres Allgemeinzustandes und hinsichtlich der Schwere des Herzbefalls für eine Dreifachkombinationstherapie geeignet. Somit kommen Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd), Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason und Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason als mögliche Komparatoren infrage.

Die Gabe von Bortezomib ermöglicht eine schnelle Leichtkettenreduktion, was bei den Patienten in der Studie ANDROMEDA mit im Median zwei beteiligten Organen zum Erhalt der Organfunktion und Verbesserung der Lebenserwartung zielführend ist. Eine Bortezomib-basierte Therapie wird für die in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen transplantationsgeeigneten und -ungeeigneten Patienten als Erstlinientherapie empfohlen. Durch den Ausschluss sowohl von Patienten mit einer Grad 2 sensorischen oder einer Grad 1 schmerzhaften peripheren Neuropathie, als auch Patienten mit Kontraindikationen gegen Bortezomib aus der Studie ANDROMEDA stehen keine Kontraindikationen der Gabe von Bortezomib entgegen. Die Teilnehmer in der Studie ANDROMEDA sind daher für eine Bortezomib-basierte Dreifachkombination geeignet.

Da ein Drittel der initial transplantationsungeeigneten Patienten im Rahmen einer Bortezomib-basierten Induktionstherapie Stammzelltherapie-fähig werden kann, sollte auf eine myeloablative Induktionstherapie mit Melphalan verzichtet werden, um die Stammzellen für eine potenzielle spätere ASZT zu erhalten. Dies schließt die Verwendung der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthaltenen Dreifachkombinationen Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason und Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason als mögliche Komparatoren für die Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA aus. Aus den zuvor genannten Gründen sind die **Studienteilnehmer für eine medikamentöse Dreifachkombinationstherapie mit **Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd) geeignet.****

Patienten, die für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT geeignet sind, sind aus der Studie ANDROMEDA ausgeschlossen. Die Einzelfälle, die für eine induktionsfreie Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT potenziell geeignet sind, aber in Ländern rekrutiert werden, welche typischerweise keine Transplantation anbieten, beeinflussen das Ergebnis der Studie ANDROMEDA nicht maßgeblich.

Die gesamte Studienpopulation der Studie ANDROMEDA wird daher unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden als VCd geeignet angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens von D-VCd im Vergleich zu VCd herangezogen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In der Studie ANDROMEDA ist die Intervention **D-VCd**. Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: Prämedikation Dexamethason, dann Daratumumab, dann Cyclophosphamid, dann Bortezomib, dann die verbleibende Menge Dexamethason. Die Einzelkomponenten werden wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an den Tagen 1, 15 verabreicht. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer nachfolgenden Therapie, jedoch maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) seit der 1. Studienmedikation wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an Tag 1 verabreicht.

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid.

Cyclophosphamid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die maximale Wochendosis beträgt 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab.

Dexamethason

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) wie folgt verabreicht:

An Tagen ohne Daratumumab-Gabe wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg i.v. oder p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden. An Tagen mit Daratumumab-Gabe wird Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg i.v. oder p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 als Prämedikation für Daratumumab und in einer Dosierung von 20 mg i.v. oder p.o. am Tag nach der Daratumumab-Gabe verabreicht.

Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 (an Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) verabreicht werden.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

VCd Dosisregime in der Studie ANDROMEDA

In der Studie ANDROMEDA ist die Vergleichstherapie **VCd**. Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: zuerst Dexamethason, dann Cyclophosphamid, zum Schluss Bortezomib. Die Einzelkomponenten werden wie folgt verabreicht:

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht.

Cyclophosphamid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die maximale Wochendosis beträgt 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche.

Dexamethason

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) in einer Dosierung von 40 mg i.v. oder p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden.

Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht werden.

Eignung von VCd als zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Indikation AL-Amyloidose gibt es keine zugelassene Therapie. Da es sich bei der AL-Amyloidose ebenso wie bei dem Multiplen Myelom um eine Plasmazelldyskrasie handelt, orientiert sich die medikamentöse Therapie in modifizierter Form an der des Multiplen Myeloms mit dem Ziel, die amyloidogenen Leichtketten zu beseitigen (17). VCd ist für alle neu diagnostizierten Patienten mit AL-Amyloidose eine wirksame Standardtherapie, wenn Allgemeinzustand und Organfunktionen es erlauben und sofern keine absoluten Kontraindikationen gegen einen der Wirkstoffe vorliegen (18).

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vonseiten des G-BA in dem Beratungsgespräch am 8. Oktober 2020 für das zu bewertende Anwendungsgebiet festgelegt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason (2).

Aufgrund der generellen Präferenz für eine Dreifachkombination, soweit diese vom Patienten vertragen wird, und der oben beschriebenen Eignung der Studienteilnehmer für die Kombinationstherapie mit VCD, ist die in der Studie ANDROMEDA verwendete Kombination VCD grundsätzlich als geeigneter Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen.

Eignung des VCD-Dosisregimes in der Studie ANDROMEDA zur Behandlung der AL-Amyloidose

Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von VCD zur Behandlung der AL-Amyloidose sind aus unkontrollierten, retrospektiven Analysen publiziert (89-91). Das gewählte VCD Therapieregime basiert auf der verfügbaren Evidenz und den Empfehlungen von internationalen klinischen Experten, die auch Autoren von Consensus Leitlinien zur Behandlung der AL-Amyloidose sind (81).

Generell sollte zur Erstlinienbehandlung der AL-Amyloidose die schnellst wirksame und effektivste Dosierung gewählt werden, die der Patient mit den einhergehenden Nebenwirkungen vertragen kann, um Leichtkettenablagerungen zu verhindern und im besten Fall die Organfunktionen zu verbessern (84).

Bei dem oben beschriebenen VCD-Dosisregime handelt es sich um eine von klinischen Experten empfohlene Standarddosierung, welche für AL-Amyloidose-Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne schweren Herzbefall geeignet ist (18, 105, 106). In der Studie ANDROMEDA sind Patienten mit schwerem Herzbefall, gemessen durch das kardiale Mayo Stadium IIIb oder die NYHA Klasse IIIb oder IV und mit ECOG-Performance Status ≥ 3 ausgeschlossen (81). Im Rahmen der Studie ANDROMEDA dienen zudem verschiedene Maßnahmen zur Optimierung der Verträglichkeit für die Patienten:

Bortezomib zeigt bei der einmal und zweimal wöchentlichen Gabe ein vergleichbares Ansprechen und wird wegen der geringeren Neurotoxizität in der Studie ANDROMEDA einmal wöchentlich subkutan verabreicht (14, 91, 97). Die Wochendosis von Cyclophosphamid ist in der Studie ANDROMEDA auf maximal 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche begrenzt. Die Dexamethason-Gabe kann innerhalb der Studie zur Verbesserung der Verträglichkeit statt einmal auch zweimal wöchentlich gegeben werden. Für fragile Patienten kann die Dexamethason-Dosierung halbiert werden. Innerhalb der Studie ANDROMEDA sind Dosisanpassungen für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gemäß der jeweiligen Fachinformation der Hersteller möglich (81).

Die gewählte VCd-Dosierung ist eine von klinischen Experten empfohlene Standarddosierung für Patienten mit gutem Allgemeinzustand und ohne schweren Herzbefall und für die eingeschlossenen Patienten innerhalb der Studie ANDROMEDA geeignet. Die durchschnittliche und die mediane Dosisintensität aller Therapiekomponenten sind zwischen dem VCd- und dem D-VCd-Arm zudem vergleichbar. Die Studienarme lassen sich im Rahmen der Nutzenbewertung vergleichen:

Tabelle 4-14: Dosisintensität und relative Dosisintensität in der Studie ANDROMEDA

		ANDROMEDA	
		D-VCd-Arm	VCd-Arm
Dosisintensität			
Bortezomib (mg/m ² /Zyklus)	N	193	188
	Mittelwert (SD)	4,5 (0,89)	4,6 (0,70)
	Median	4,9	4,9
	Range	(1; 5)	(1; 5)
Cyclophosphamid (mg/m ² /Zyklus)	N	193	188
	Mittelwert (SD)	951,4 (201,45)	970,9 (175,26)
	Median	994,5	976,7
	Range	(259; 1230)	(247; 1254)
Dexamethason (mg/Zyklus)	N	193	188
	Mittelwert (SD)	121,2 (40,93)	119,6 (40,67)
	Median	140	133,3
	Range	(20; 167)	(29; 160)
Daratumumab (%)	N	193	0
	Mittelwert (SD)	3531,4 (946,00)	NA
	Median	3272,7	NA
	Range	(1800; 7200)	NA
Relative Dosisintensität			
Bortezomib (%)	N	193	188
	Mittelwert (SD)	92,9 (12,26)	95,1 (7,45)
	Median	96,6	97,4
	Range	(4; 105)	(57; 107)
Cyclophosphamid (%)	N	193	188
	Mittelwert (SD)	84,7 (12,03)	85,4 (11,98)
	Median	85,8	86,1
	Range	(30; 116)	(31; 104)

		ANDROMEDA	
		D-VCd-Arm	VCd-Arm
Dexamethason (%)	N	193	188
	Mittelwert (SD)	94,4 (10,19)	96,0 (7,33)
	Median	100,0	100,0
	Range	(33; 105)	(57; 102)
Daratumumab (%)	N	193	0
	Mittelwert (SD)	96,9 (7,70)	NA
	Median	100,0	NA
	Range	(33; 100)	NA

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid, Dexamethason;
SD: Standardabweichung; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSIEX03 (70).

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studie ANDROMEDA beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 28 Tagen vor Tag 1 von Zyklus 1 sowie eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase. Patienten des D-VCd-Armes erhalten die Medikation bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Studienabbruch. Patienten des VCd-Armes erhalten maximal 6 Zyklen der Medikation.

Die geplante Dauer der Studie ist abhängig vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen in Hinblick auf den sekundären Endpunkt *MOD-PFS*. Die finale Analyse für den Endpunkt *MOD-PFS* ist in der Studie ANDROMEDA nach Eintreten von 200 Ereignissen (schwere Organschädigung, hämatologische Krankheitsprogression oder Tod; HR=0,67; Teststärke=80 %; Log-rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$) geplant. Dieses wird aktuellen Abschätzungen zufolge im April 2022 erwartet. Die finale Analyse für das *Gesamtüberleben* ist nach Eintreten von 156 Ereignissen (Tod; HR=0,75) geplant. Zusätzlich wird das 4- und das 5-Jahres-Gesamtüberleben ermittelt. Das Studienende ist 5 Jahre, nachdem der letzte Patient randomisiert wurde.

In die Studie ANDROMEDA beginnt der Einschluss von Studienteilnehmern am 10.10.2017. Es sind zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse erfolgt, nachdem die ersten 30 Studienteilnehmer für mindestens einen Zyklus in jedem Arm behandelt wurden. Der Zweck der 1. Zwischenanalyse ist eine umfassende Bewertung der Verträglichkeit. Die 2. Zwischenanalyse wird durchgeführt, nachdem insgesamt mindestens 180 Studienteilnehmer über mindestens 6 Zyklen behandelt wurden. Der Zweck der 2. Zwischenanalyse besteht in der Bewertung der kumulativen vorläufigen Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten. Der in diesem Dossier dargestellte 1. Datenschnitt (14.02.2020) ist die primäre Analyse und wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden.

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VCd-Arm 9,63 Monate und im VCd-Arm 5,32 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 11,37 Monate, für den D-VCd-Arm 11,89 Monate und für den VCd-Arm

11,11 Monate. Für den mit dem Instrument EQ-5D-5L erhobenen Endpunkt beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 6,44 Monate, für den D-VCd-Arm 9,23 Monate und für den VCd-Arm 6,14 Monate. Für die mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 6,44 Monate, für den D-VCd-Arm 9,23 Monate und für den VCd-Arm 6,14 Monate. Für die mit dem Instrument SF-36v2 erhobenen Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 6,41 Monate, für den D-VCd-Arm 9,23 Monate und für den VCd-Arm 6,14 Monate. Für die Verträglichkeitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 6,34 Monate, für den D-VCd-Arm 10,58 Monate und für den VCd-Arm 6,28 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie ANDROMEDA beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 10.10.2017 bis zum 14.02.2020 (1. Datenschnitt). Die Datenbank wurde am 15.05.2020 geschlossen. Der 1. Datenschnitt stellt die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte primäre Analyse für die Studie ANDROMEDA dar. Mit dem von der FDA geforderten, präspezifizierten 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt liegt ein weiterer Datenschnitt vor (107). Dieser wird in diesem Dossier nicht berichtet. Infolge des Studiendesigns liegen unterschiedliche Behandlungsdauern und dementsprechend unterschiedliche Nachbeobachtungsdauern vor. Dieser Umstand erfordert gemäß der Modulvorlage zeitadjustierte Analysen. Durch die feste Behandlungsdauer von 6 Zyklen im Kontrollarm ist selbst bei einer längeren Nachbeobachtungsdauer der Verträglichkeitsendpunkte in diesem Sicherheitsdatenschnitt kein Unterschied in den zeitadjustierten Analysen zu erwarten.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

Im Dossier werden die folgenden Endpunkte der Studie ANDROMEDA dargestellt:

Primärer Endpunkt:

- Gesamtansprechrates CHR

Sekundäre Endpunkte:

- MOD-PFS
- Gesamtüberleben
- Ansprechrate CHR nach 6 Monaten
- Zeit bis zum Erreichen des CHR
- HemPFS
- Rate der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l
- Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l
- Organansprechrates: Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate
- Zeit bis zum Organansprechen: Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen
- Organprogressionsraten: Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate

- Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression
- EQ-5D VAS Gesundheitszustand
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- EORTC QLQ Einzelitems
- EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS
- Verträglichkeit

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie ANDROMEDA zwischen den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen gut ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-11).

Die Studienteilnehmer des D-VCd-Arms bzw. des VCd-Arms sind im Median 62,0 Jahre bzw. 64,0 Jahre. Sie sind zu 55,4 % bzw. 60,6 % männlich. Die Zeit von der initialen Diagnose der AL-Amyloidose bis zur Randomisierung beträgt im Median 48,0 Tage bis 43,0 Tage. Im D-VCd-Arm ist das Verhältnis der Teilnehmer mit einer normalen Aktivität im Vergleich zu denen mit Einschränkung bei körperlicher Anstrengung etwas besser (ECOG-Performance Status (PS) 0: n=46,2 %; ECOG-PS 1: n=44,1 %) als im VCd-Arm (ECOG-PS 0: n=36,8 %; ECOG-PS 1: n=54,9 %), etwas mehr Patienten zeigen keine Einschränkung der Aktivität. Das Verhältnis des ECOG-PS 2, bei den stärker betroffenen Patienten, die nicht mehr arbeitsfähig sind, ist in beiden Studienarmen hingegen ausgeglichen (D-VCd: n=9,7 %; VCd: n=8,3 %). In beiden Studienarmen sind im Median 2,0 Organe betroffen. Der Anteil von Herz-, Nieren- und Leberbeteiligung ist sehr ausgeglichen (Herz/ Niere/ Leber: D-VCd: n=140 (71,8 %); n=115 (59,0 %); n=15 (7,7 %); VCd: n=137 (71,0 %); n=114 (59,1 %); n=16 (8,3 %)). Dies gilt ebenso für alle weiteren Organbeteiligungen. Hinsichtlich des kardialen Mayo-Stadiums bei Studienbeginn sind die beiden Behandlungsarme ausgeglichen. 23,2 % haben ein Mayo-Stadium I, 40,2 % ein Mayo Stadium II und 34,5 % ein Mayo-Stadium IIIa. Acht Patienten (D-VCd: n=2 (1,0 %); VCd: n=6 (3,1 %)) hatten einen Progress zum kardialen Mayo-Stadium IIIb zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Studienmedikation. Zwei Drittel der Patienten haben zu Studienbeginn einen Nierenfunktionsstatus von CrCl \geq 60 ml/min (D-VCd: n=126 (64,6 %); VCd: n=131 (67,9 %)). Bezüglich anderer AL-Amyloidose spezifischer Parameter wie AL Isotyp, NYHA Klassifikation, Chronisches Niereninsuffizienz-Stadium und Zytogenetisches Risikoprofil sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen.

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

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da es sich bei der Indikation systemische AL-Amyloidose um eine sehr seltene Erkrankung handelt, wird die Studie ANDROMEDA in 140 Zentren in 22 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Australien (4), Belgien (4), Brasilien (8), China (5), Dänemark (3), Deutschland (7), Frankreich (11), Griechenland (2), Großbritannien (2), Israel (5), Italien (6), Japan (12), Kanada (6), Mexiko (2), Niederlande (5), Polen (3), Schweden (2), Spanien (10), Südkorea (5), Türkei (6), Ungarn (3) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) (29) (vgl. Tabelle 4-11).

Während 75,8 % (D-VCd: n=151; VCd: n=143) der Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA weißer Hautfarbe sind, sind 16,5 % (D-VCd: n=30; VCd: n=34) der Studienteilnehmer asiatischen Ursprungs (vgl. Tabelle 4-13). Der Anteil an Patienten mit einer anderen Abstammung liegt bei 7,5 % (D-VCd: n=14; VCd: n=15). Mögliche Effektunterschiede zwischen den Abstammungen werden in einer Subgruppenanalyse der Studie ANDROMEDA untersucht. Es zeigen sich keine Hinweise auf relevante Effektunterschiede zwischen den verschiedenen Abstammungen (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

Ein Stratifizierungsfaktor innerhalb der Studie ANDROMEDA sind *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* (Liste A oder Liste B). Liste A umfasst die Länder, die typischerweise eine ASZT anbieten. Dies sind Australien, Brasilien, Kanada, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Rumänien, Südkorea, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien und die USA. Auf Liste B (Länder, die typischerweise keine ASZT anbieten) stehen Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Israel und Mexiko (30). Der Patientenanteil für Liste A beträgt innerhalb der Studie ANDROMEDA 75,5 % (D-VCd: n=147; VCd: n=146), für Liste B 24,5 % (D-VCd: n=48; VCd: n=47) (70). In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigen sich keine Hinweise auf systematische Effektunterschiede zwischen den beiden Listen (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

In der Studie ANDROMEDA wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach dem kardialen Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa), den Ländern, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) und dem Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer 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 aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvermeidbaren Risiko aussetzen.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.

Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Das IRC ist somit verblindet und Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Ansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.

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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ANDROMEDA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ANDROMEDA 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 ANDROMEDA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ANDROMEDA ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität												HRQoL	Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben	MOD-PFS und Einzelkomponenten	HemPFS	Ansprechrate CHR	Zeit bis zum Erreichen des CHR	Zeit bis zum Erreichen der iFLC <U LN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l	Kardiale, renale und hepatische Ansprechraten	Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen	Kardiale, renale und hepatische Progressionsraten	Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression	EQ-5D VAS: Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ Einzelitems	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	SF-36v2: Summenskalen MCS und PCS	Unerwünschte Ereignisse
ANDROMEDA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); 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 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). 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 4-17: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers. Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die zum Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, zensiert.</p> <p>Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert sind.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
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 4-18: 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
ANDROMEDA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

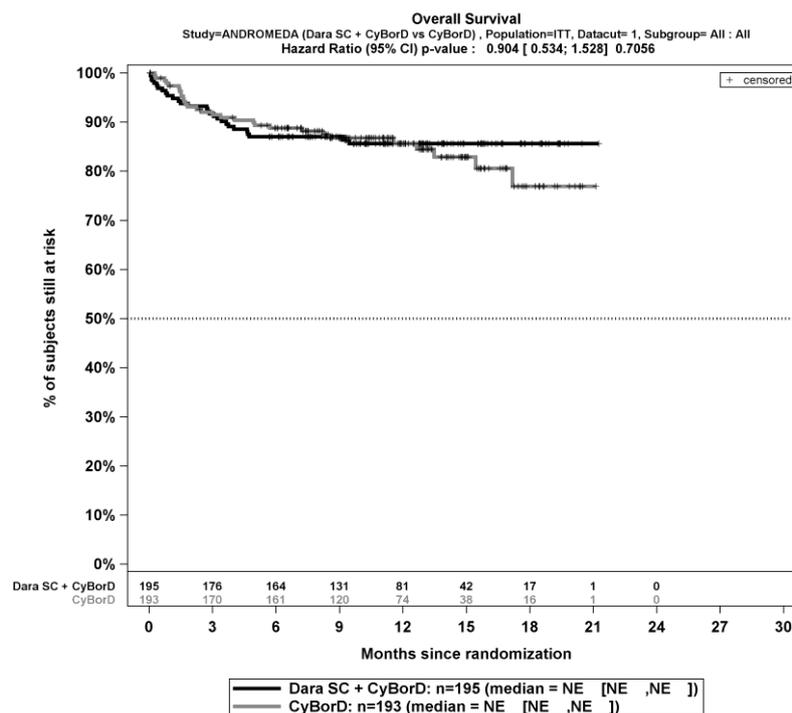
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Mortalität – Gesamtüberleben* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
ANDROMEDA	D-VCd	27/195 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7056	0,7055
	VCd	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 21 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (13,8 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (15,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056).

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



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Abbildung 9 (70) Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

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

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – MOD-PFS – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität – MOD-PFS

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die <u>schwere Organschädigung</u> ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) • Klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) <p>Die Bewertung der <u>hämatologischen Krankheitsprogression</u> (Progressive Disease, PD) erfolgt durch das IRC gemäß den Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria, IACC) (8). Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN) • Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag • Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die nach der Erhebung zu Baseline keine weitere klinische Beurteilung hatten, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die zum Stichtag der Analyse kein MOD-PFS-Ereignis hatten, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Studienteilnehmer, die z. B. ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung vor der die Zensierung erforderlich machenden Situation zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Es wird eine unstratifizierte Analyse unter Verwendung der IPCW-Methode durchgeführt. Weiterhin wird für die folgenden Auswertungen jeweils eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewechsel zensiert Studienteilnehmer, die vor dem Eintreten einer hämatologischen Krankheitsprogression oder einer schweren Organschädigung oder des Todes eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Datum der letzten klinischen Beurteilung des Endpunktes <i>MOD-PFS</i> vor Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert. • Therapiewechsel unzensiert Studienteilnehmer, die vor dem Eintreten einer hämatologischen Krankheitsprogression oder einer schweren Organschädigung oder des Todes eine nachfolgende nicht kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Datum der letzten klinischen Beurteilung des Endpunktes <i>MOD-PFS</i> vor Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie <u>nicht</u> zensiert. <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
	<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; IABP: Intra-Aortale Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump); IACC: Internationale Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; LVAD: linksventrikuläres Assistenzsystem (Left Ventricular Assist Device); mg: Milligramm; ml: Milliliter; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *MOD-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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität – MOD-PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
MOD-PFS (IPCW)					
ANDROMEDA	D-VCd	34/195 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,36; 0,93]	0,0211
	VCd	53/193 (27,5%)	NA [NA; NA]		
MOD-PFS (Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	D-VCd	32/195 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,36; 0,91] p=0,0174	0,0161
	VCd	43/193 (22,3%)	NA [14,59; NA]		
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	D-VCd	34/195 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,37; 0,88] p=0,0104	0,0094
	VCd	53/193 (27,5%)	NA [18,66; NA]		
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: MOD-PFS (IPCW) Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) nach Zensieren für eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie berechnet mittels unstratifiziertem gewichteten Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable unter Verwendung der IPCW-Methode. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>MOD-PFS (Therapiewechsel zensiert) und MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert) Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: MOD-PFS IPCW p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem IPCW Log-rank-Test MOD-PFS (Therapiewechsel zensiert) und MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert) p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p>					

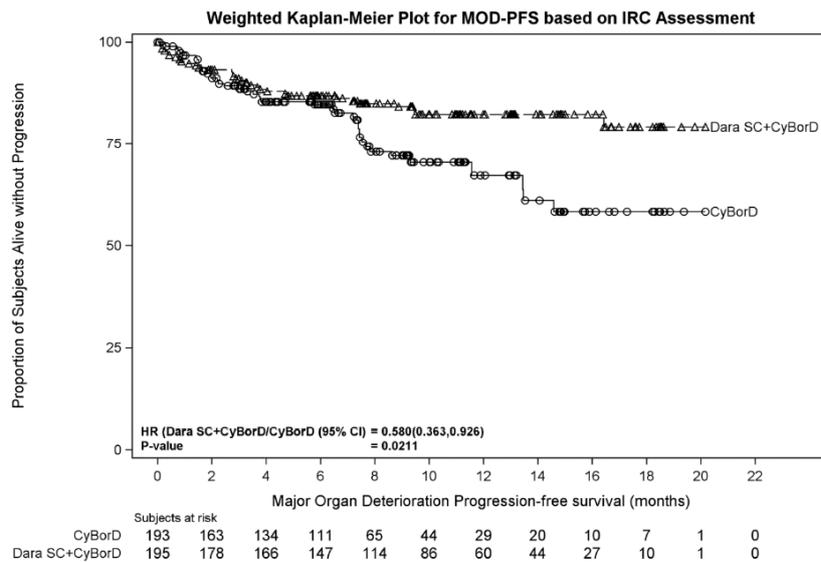
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IPCW: Inverse Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse Probability of Censoring Weight); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.					
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 20, Tabelle TEFMODPFS IPCW01, Tabelle TEFMPFS01A (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MOD-PFS (IPCW)* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (17,4 %) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (27,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,58 [0,36; 0,93]; p=0,0211).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MOD-PFS (Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (16,4 %) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (22,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,57 [0,36; 0,91]; p=0,0174).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (17,4 %) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (27,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,57 [0,37; 0,88]; p=0,0104).

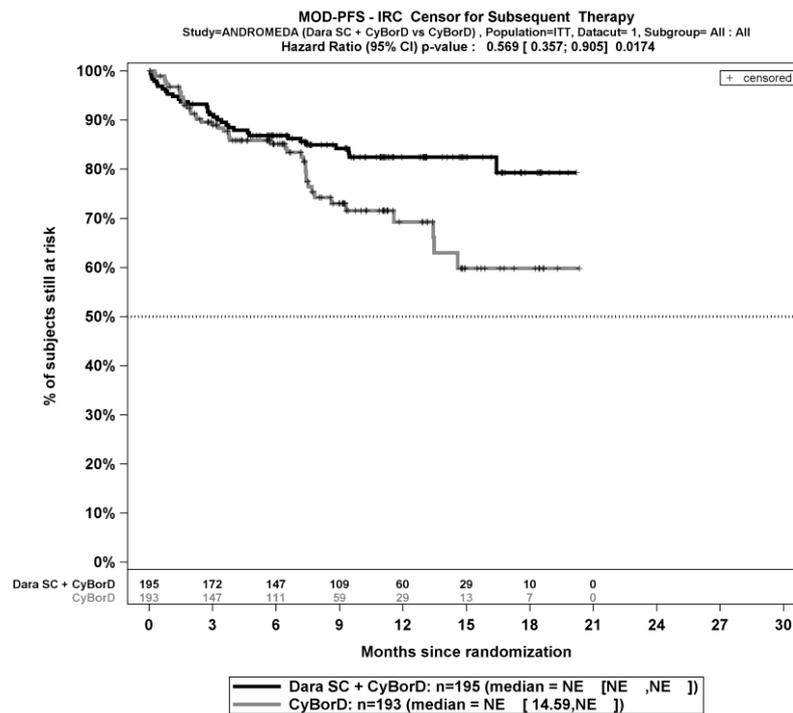
Die Abbildung 4-3, die Abbildung 4-4 und die Abbildung 4-5 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MOD-PFS* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Abbildung 7 (70).

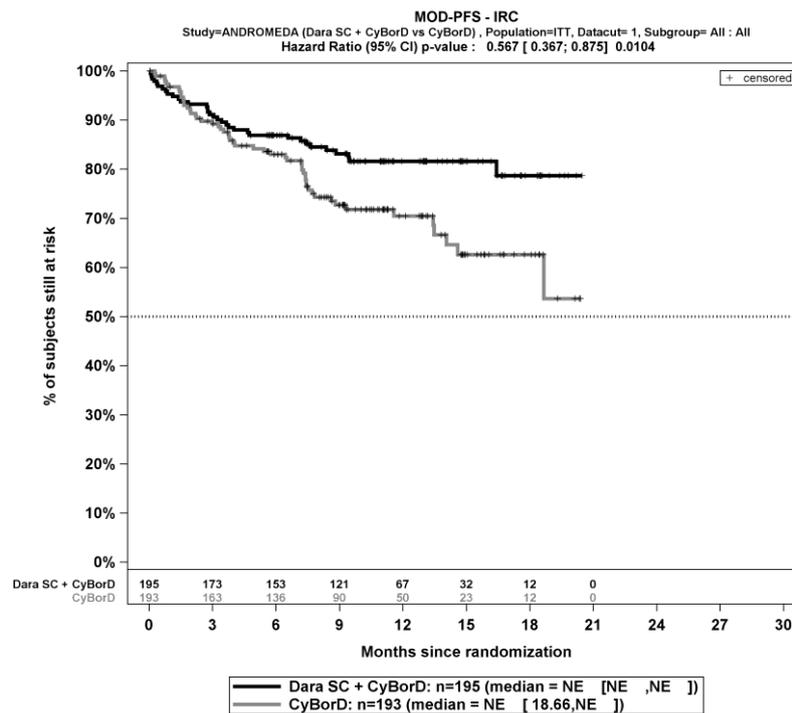
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MOD-PFS (IPCW)*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MOD-PFS* (*Therapiewechsel zensiert*), ITT-Population 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MOD-PFS* (*Therapiewechsel unzensiert*), ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Der Endpunkt *MOD-PFS* ist ein kombinierter Endpunkt, der gemäß der Operationalisierung das Eintreten der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt, berücksichtigt. Für die Auswertung des Endpunktes *MOD-PFS* werden für die einzelnen Komponenten die in der Tabelle 4-23 dargestellten Ereignisraten zugrunde gelegt.

Tabelle 4-23: Anzahl der in die Analyse eingehenden Ereignisse je Komponente des kombinierten Endpunktes *MOD-PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA				
Komponenten des MOD-PFS	D-VCd	VCd	D-VCd	VCd
	ITT		Patienten mit MOD-PFS-Ereignis	
	195	193	34	53
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Schwere Organschädigung	1/195 (0,5%)	7/193 (3,6%)	1/34 (2,9%)	7/53 (13,2%)
Hämatologische Krankheitsprogression	8/195 (4,1%)	25/193 (13,0%)	8/34 (23,5%)	25/53 (47,2%)
Tod	25/195 (12,8%)	21/193 (10,9%)	25/34 (73,5%)	21/53 (39,6%)

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFMODPFS IPCW01 (70).

Die Ereignisse der schweren Organschädigung und des Todes sind in besonderem Maß patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5 erläutert wurde. Aus diesem Grund werden die Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunktes *MOD-PFS* separat und jeweils als Zeit bis zum ersten Ereignis ausgewertet. Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier (5), das vorsieht, aus einem kombinierten Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung einzelne Endpunkte zu ermitteln und zu berechnen. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für die Komponenten *Schwere Organschädigung* und *Hämatologische Krankheitsprogression* sind im Folgenden dargestellt.

Zeit bis zur schweren Organschädigung

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur schweren Organschädigung</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der schweren Organschädigung.</p> <p>Die <u>schwere Organschädigung</u> ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) • Klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die verstorben sind, bevor ein MOD-Ereignis eingetreten ist, werden zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, bei denen zum Stichtag der Analyse kein MOD-Ereignis eingetreten ist, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Abkürzungen: IABP: Intra-Aortale Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); LVAD: linksventrikuläres Assistenzsystem (Left Ventricular Assist Device).</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

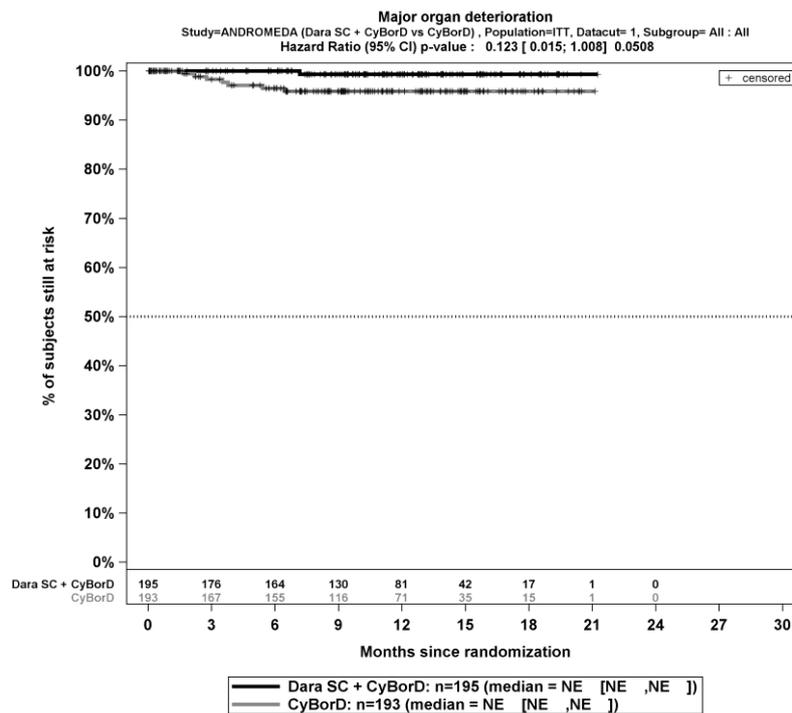
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur schweren Organschädigung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Zeit bis zur schweren Organschädigung (Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	D-VCd	1/195 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,01] p=0,0508	0,0203
	VCd	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur schweren Organschädigung (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (3,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,12 [0,01; 1,01]; p=0,0508).

Die Abbildung 4-6 zeigt für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der hämatologischen Krankheitsprogression.</p> <p>Die Bewertung der <u>hämatologischen Krankheitsprogression</u> (Progressive Disease, PD) erfolgt durch das IRC gemäß den Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria, IACC) (8). Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN) • Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag • Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die verstorben sind, bevor eine hämatologische Krankheitsprogression eingetreten ist, werden zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, bei denen zum Stichtag der Analyse keine hämatologische Krankheitsprogression eingetreten ist, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; IACC: Internationale Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); 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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

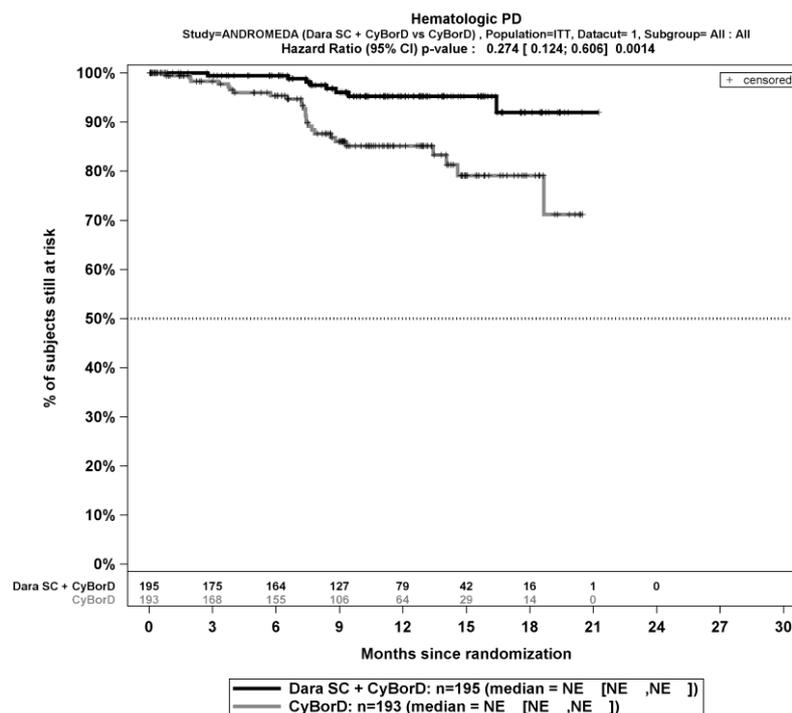
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	D-VCd	8/195 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,12; 0,61] p=0,0014	0,0006
	VCd	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (13,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,12; 0,61]; p=0,0014).

Die Abbildung 4-7 zeigt für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – HemPFS – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität – HemPFS

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bewertung der hämatologischen Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) gemäß den Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria, IACC) (8).</p> <p>Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN) • Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag • Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer hämatologischen Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Datum der letzten hämatologischen Krankheitsbeurteilung vor Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („lost to Follow-up“), werden zum Datum der letzten hämatologischen Krankheitsbeurteilung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die kein HemPFS-Ereignis haben und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Datum der letzten hämatologischen Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nach der Erhebung zu Baseline keine weitere hämatologische Krankheitsbeurteilung haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion vor Eintreten einer hämatologischen Krankheitsprogression eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie <u>nicht</u> zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); IACC: Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p>	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *HemPFS* 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *HemPFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet

geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *HemPFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *HemPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *HemPFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *HemPFS* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *HemPFS* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

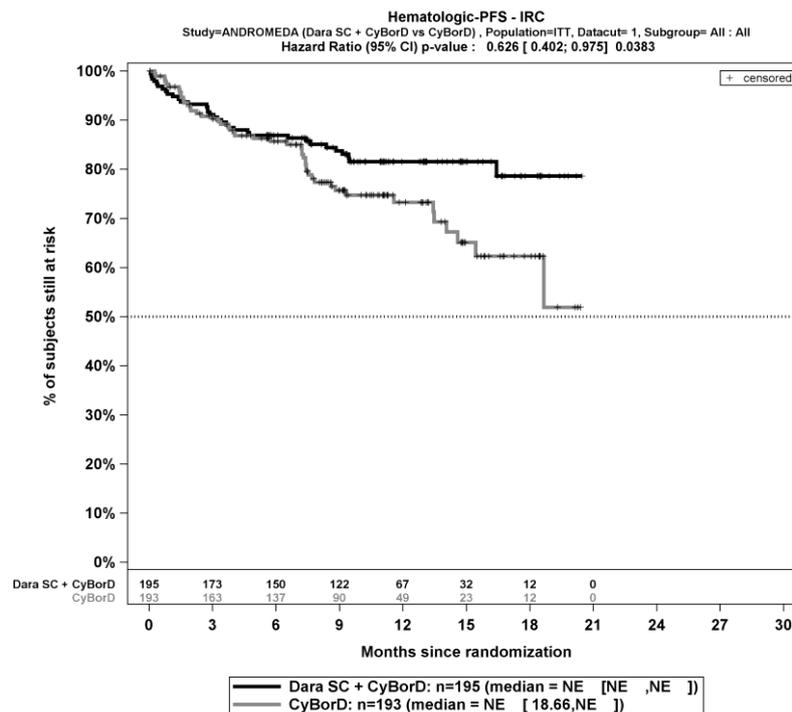
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – HemPFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität – *HemPFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungssarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
ANDROMEDA	D-VCd	34/195 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,40; 0,97] p=0,0383	0,0366
	VCd	48/193 (24,9%)	NA [18,66; NA]		
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFHPFS01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *HemPFS* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (24,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,63 [0,40; 0,97]; p=0,0383).

Die Abbildung 4-8 zeigt für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Abbildung 12 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

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

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechrate CHR – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrate CHR

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Ansprechrate CHR</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die ein komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response, CHR) erreichen, das bei einer nachfolgenden Beurteilung während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation bestätigt wird.</p> <p>Die Bewertung des CHR erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein CHR ist wie folgt definiert (8, 108-110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunfixation im Serum und Urin und • Normalisierung des Spiegels und der Ratio der freien Leichtketten • wenn der Spiegel der beteiligten freien Leichtketten (iFLC) niedriger ist als der obere Grenzwert (ULN), ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten freien Leichtketten (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des CHR nicht erforderlich <p>Studienteilnehmer mit einer positiven Immunfixationselektrophorese im Serum und mit einer mittels Immunfixationselektrophorese bestätigter Daratumumab-Interferenz, die alle anderen klinischen Kriterien für ein CHR erfüllen, werden als Studienteilnehmer mit einem CHR betrachtet.</p> <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Erhebungszeitpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach 6 Monaten • gesamt (primärer Endpunkt) <p>Die Ergebnisse nach 12 Monaten und 18 Monaten werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da nicht genügend Daten von Patienten mit einem Follow-up von 12 bzw. 18 Monaten vorliegen, um die Ergebnisse interpretieren zu können.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die folgenden Auswertungen wird jeweils eine stratifizierte Analyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewechsel zensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert. • Therapiewechsel unzensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie <u>nicht</u> zensiert. <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
	<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention to treat; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert (upper limit of normal).</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Ansprechrates* CHR 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt *Ansprechrates* CHR erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt *Ansprechrates* CHR verblindet. Der Endpunkt *Ansprechrates* CHR wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrates* CHR somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrates* CHR ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrates* CHR ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate CHR* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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 (14.02.2020)					
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	97/195 (49,7%)	27/193 (14,0%)	6,09 [3,70; 10,03] p<0,0001	3,54 [2,43; 5,16] p<0,0001	35,70% [27,20%; 44,30%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	104/195 (53,3%)	35/193 (18,1%)	5,13 [3,22; 8,16] p<0,0001	2,93 [2,11; 4,06] p<0,0001	35,10% [26,20%; 44,00%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	98/195 (50,3%)	29/193 (15,0%)	5,82 [3,56; 9,52] p<0,0001	3,33 [2,32; 4,77] p<0,0001	35,20% [26,60%; 43,80%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	108/195 (55,4%)	42/193 (21,8%)	4,55 [2,90; 7,13] p<0,0001	2,54 [1,89; 3,41] p<0,0001	33,60% [24,50%; 42,60%] p<0,0001
Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.					
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.					
Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.					
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 22, Tabelle TEFRESP01, Tabelle TEFRESP01H (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrte CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 97 Ereignisse (49,7 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (14,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,09 [3,70; 10,03]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,54 [2,43; 5,16]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=35,70 % [27,20 %; 44,30 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrte CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (18,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,13 [3,22; 8,16]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,93 [2,11; 4,06]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=35,10 % [26,20 %; 44,00 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrte CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 98 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (15,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,82 [3,56; 9,52]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,33 [2,32; 4,77]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=35,20% [26,60%; 43,80%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrte CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (55,4 %) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (21,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,55 [2,90; 7,13]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,54 [1,89; 3,41]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=33,60 % [24,50 %; 42,60 %]; $p<0,0001$) 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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Zeit bis zum Erreichen des CHR – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum Erreichen des CHR

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen des CHR</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response, CHR) erfüllt hat.</p> <p>Die Bewertung des CHR erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein CHR ist wie folgt definiert (8, 108-110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunfixation im Serum und Urin und • Normalisierung des Spiegels und der Ratio der freien Leichtketten • wenn der Spiegel der beteiligten freien Leichtketten (iFLC) niedriger ist als der obere Grenzwert (ULN), ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten freien Leichtketten (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des CHR nicht erforderlich <p>Studienteilnehmer mit einer positiven Immunfixationselektrophorese im Serum und mit einer mittels Immunfixationselektrophorese bestätigter Daratumumab-Interferenz, die alle anderen klinischen Kriterien für ein CR erfüllen, werden als Studienteilnehmer mit einem CHR betrachtet.</p> <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischem Ansprechen und innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die folgenden Auswertungen wird jeweils eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewechsel zensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Therapiewechsel unzensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie <u>nicht</u> zensiert.
	Datenschnitte Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 14.02.2020
Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4. Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention to treat; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert (upper limit of normal).	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum Erreichen des CHR 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischem Ansprechen (70). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischem Ansprechen beträgt in der Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 8,2 % ((195-179)/195), für den VCd-Arm 18,7 % ((193-157)/193). Die Abweichung im VCd-Arm

übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu der Auswertung auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CHR* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum Erreichen des CHR* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungssarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	104/179 (58,1%)	1,97 [1,91; 2,83]	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7282
	VCd	35/148 (23,6%)	2,79 [1,87; 3,71]	
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	104/195 (53,3%)	1,97 [1,91; 2,83]	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7282
	VCd	35/193 (18,1%)	2,79 [1,87; 3,71]	
Zeit bis zum Erreichen des CHR, (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	108/179 (60,3%)	2,86 [2,00; 3,29]	2,48 [1,68; 3,66] p<0,0001
	VCd	42/157 (26,8%)	5,62 [4,67; 7,52]	

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	108/195 (55,4%)	2,86 [2,00; 3,29]	2,48 [1,68; 3,66] p<0,0001
	VCd	42/193 (21,8%)	5,62 [4,67; 7,52]	
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 23 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>				

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischem Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (58,1 %) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (23,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,97 Monate im Behandlungsarm und 2,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,70; 1,66]; p=0,7282).

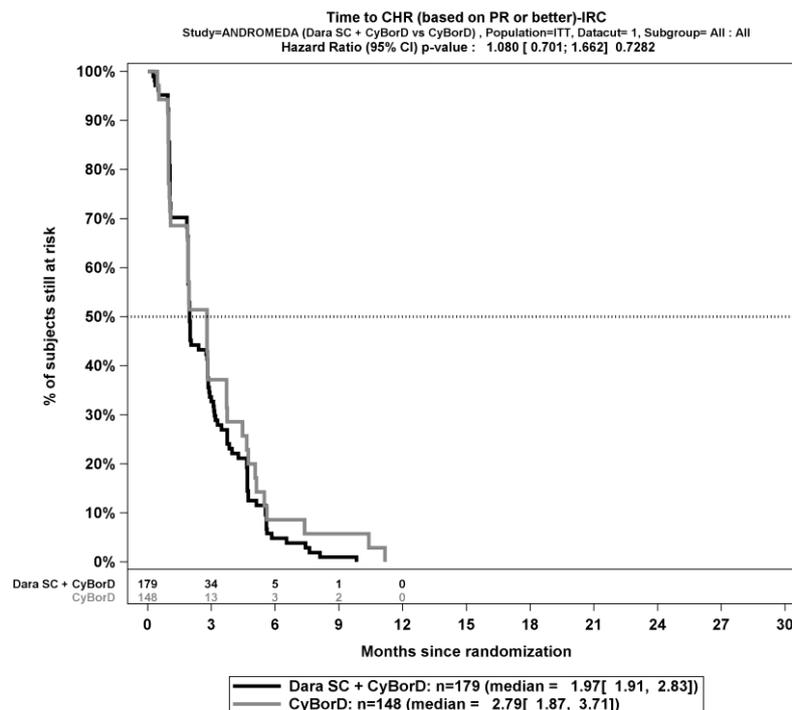
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (18,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,97 Monate im Behandlungsarm und 2,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,70; 1,66]; p=0,7282).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischem Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (60,3 %) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (26,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,86 Monate im Behandlungsarm und 5,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt

sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,48 [1,68; 3,66]; $p < 0,0001$).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (55,4 %) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (21,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,86 Monate im Behandlungsarm und 5,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,48 [1,68; 3,66]; $p < 0,0001$).

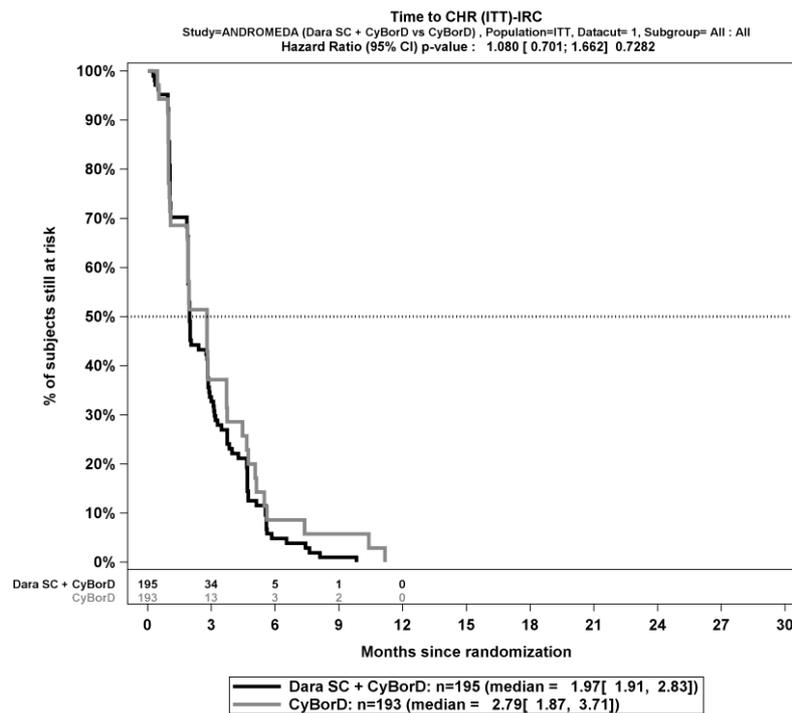
Die Abbildung 4-9, die Abbildung 4-10, die Abbildung 4-11 und die Abbildung 4-12 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

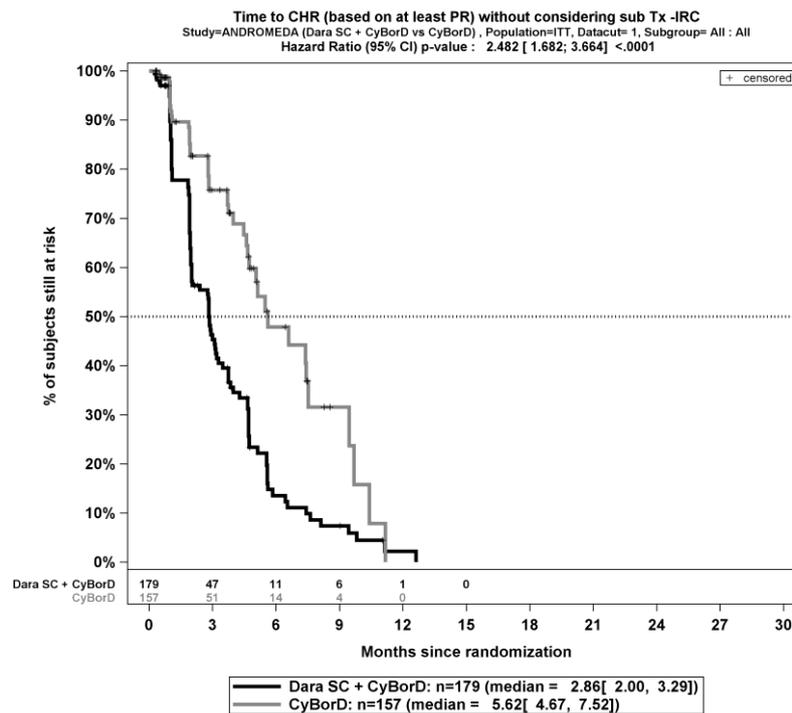
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

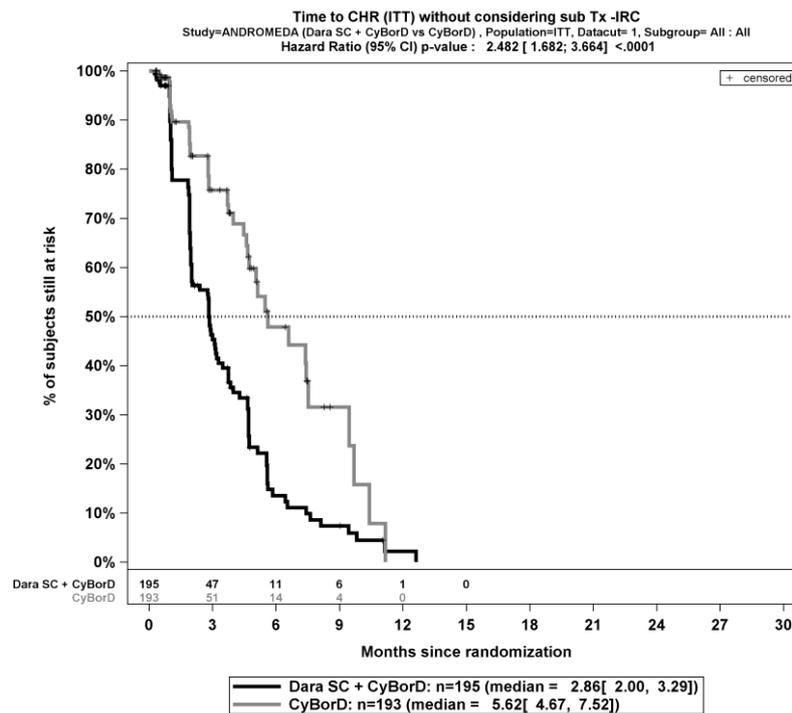
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der der Wert der iFLC eines Studienteilnehmers auf einen Wert unterhalb des oberen Grenzwertes (upper limit of normal, ULN) reduziert und dieses bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wurde.</p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der der Wert der iFLC eines Studienteilnehmers auf einen Wert kleiner oder gleich 20 mg/l reduziert und dieses bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wurde.</p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der der Wert der dFLC, der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten, eines Studienteilnehmers auf einen Wert kleiner 10 mg/l reduziert und dieses bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wurde.</p> <p>Die Bewertung von iFLC und uFLC erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC).</p> <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Abkürzungen: dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; mg: Milligramm; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert (upper limit of normal).</p>	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum Erreichen der *iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Werte für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l verblindet. Die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC* <ULN, der *iFLC* ≤20 mg/l, der *dFLC* <10 mg/l sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

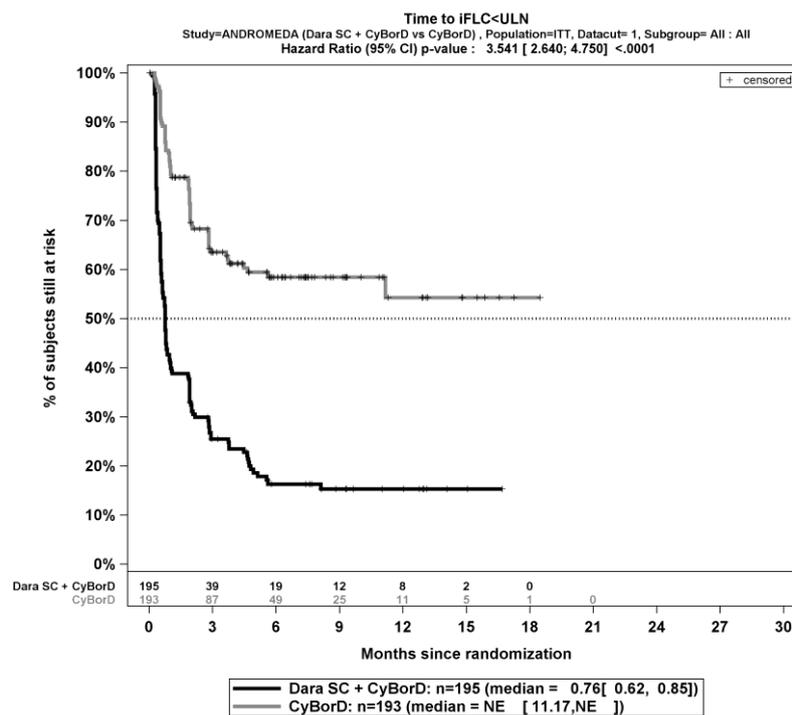
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	149/195 (76,4%)	0,76 [0,62; 0,85]	3,54 [2,64; 4,75] p<0,0001
	VCd	70/193 (36,3%)	NA [11,17; NA]	
Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	138/195 (70,8%)	1,91 [1,05; 2,04]	5,63 [3,90; 8,13] p<0,0001
	VCd	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	125/195 (64,1%)	1,94 [1,87; 2,83]	2,90 [2,11; 3,97] p<0,0001
	VCd	59/193 (30,6%)	NA [NA; NA]	
a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.				
b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.				
Abkürzungen: dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.				
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 26 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).				

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 149 Ereignisse (76,4 %) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (36,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,76 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,54 [2,64; 4,75]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 138 Ereignisse (70,8 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (20,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,91 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,63 [3,90; 8,13]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (64,1 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (30,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,94 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,90 [2,11; 3,97]; p<0,0001).

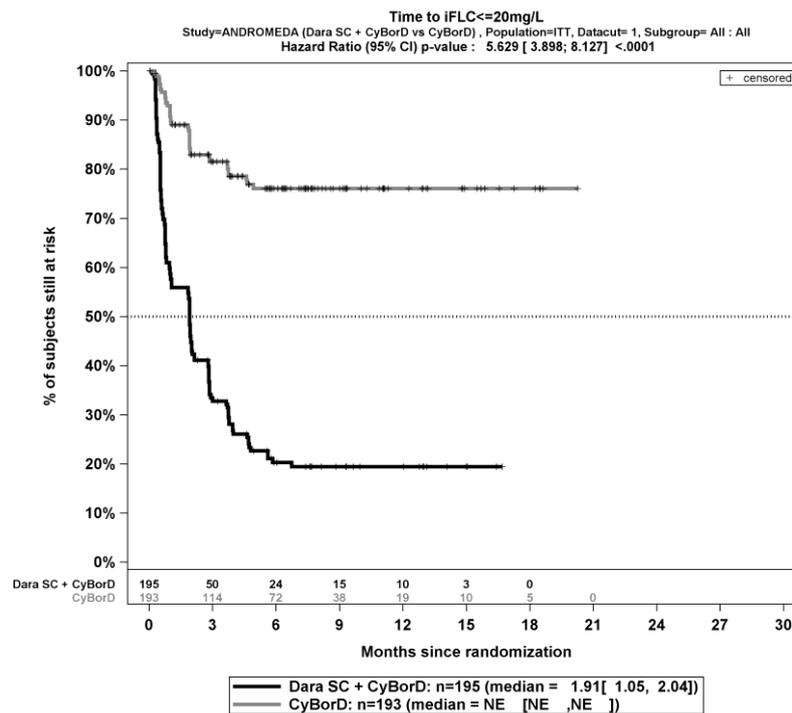
Die Abbildung 4-13, die Abbildung 4-14 und die Abbildung 4-15 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l und der dFLC <10 mg/l* für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

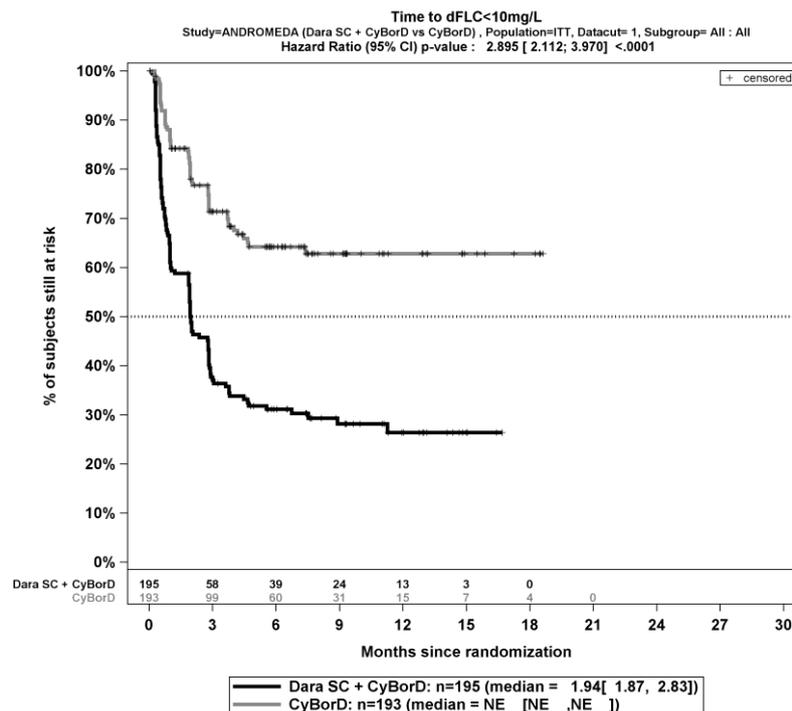
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤ 20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensuriert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.7 Morbidität – Organansprechraten – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität – Organansprechraten

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Kardiale Ansprechraten</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die ein kardiales Ansprechen erreichen, das bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wird. Die Bewertung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein kardiales Ansprechen ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP-Ansprechen (Abnahme um >30 % und um >300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP \geq650 ng/l zu Baseline) oder • Besserung des NYHA-Stadiums (Abnahme um \geq2 Klassen bei Studienteilnehmern mit NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline) <p>Der Endpunkt <i>Renale Ansprechraten</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die ein renales Ansprechen erreichen, das bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wird. Die Bewertung des renalen Ansprechens erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Ein renales Ansprechen ist wie folgt definiert (25):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme um \geq30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression <p>Der Endpunkt <i>Hepatische Ansprechraten</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die ein hepatisches Ansprechen erreichen, das bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wird. Die Bewertung des hepatischen Ansprechens erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Ein hepatisches Ansprechen ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 %ige Abnahme des Wertes der über den Normbereich erhöhten alkalischen Phosphatase <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Erhebungszeitpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach 6 Monaten • gesamt <p>Die Ergebnisse nach Ablauf von 12 Monaten und 18 Monaten werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da nicht genügend Daten von Patienten mit einem Follow-up von 12 bzw. 18 Monaten vorliegen, um die Ergebnisse interpretieren zu können.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen und innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die folgenden Auswertungen wird jeweils eine stratifizierte Analyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewechsel zensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert. • Therapiewechsel unzensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie <u>nicht</u> zensiert. <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4. Abkürzungen: cm: Zentimeter; g: Gramm; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association.</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Organansprechraten* 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Kardiale Ansprechrates*, *Renale Ansprechrates* und *Hepatische Ansprechrates* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Kardiale Ansprechrates*, *Renale Ansprechrates* und *Hepatische Ansprechrates* verblindet. Die Endpunkte *Kardiale Ansprechrates*, *Renale Ansprechrates* und *Hepatische Ansprechrates* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates* auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Renale Ansprechrates* auf Basis der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Hepatische Ansprechrates* auf Basis der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 39,5 % ((195-118)/195), für den VCd-Arm 39,4 % ((193-117)/193), zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 40,0 % ((195-117)/195), für den VCd-Arm 41,5 % ((193-113)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 94,9 % ((195-10)/195), für den VCd-Arm 92,7 % ((193-14)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Kardiale Ansprechrates*, *Renale Ansprechrates* und *Hepatische Ansprechrates* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Kardiale Ansprechrates*, *Renale Ansprechrates* und *Hepatische Ansprechrates* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Kardiale Ansprechrates*, *Renale Ansprechrates* und *Hepatische Ansprechrates* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Kardiale AnsprechratenTabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – *Kardiale Ansprechraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	49/118 (41,5%)	26/117 (22,2%)	2,44 [1,35; 4,42] p=0,0029	1,82 [1,21; 2,73] p=0,0040	17,90% [6,40%; 29,50%] p=0,0023
Kardiale Ansprechraten Gesamt (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	58/118 (49,2%)	39/117 (33,3%)	1,84 [1,08; 3,14] p=0,0248	1,44 [1,04; 1,99] p=0,0272	14,60% [2,00%; 27,20%] p=0,0227
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	49/118 (41,5%)	26/117 (22,2%)	2,44 [1,35; 4,42] p=0,0029	1,82 [1,21; 2,73] p=0,0040	17,90% [6,40%; 29,50%] p=0,0023
Kardiale Ansprechraten Gesamt (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	59/118 (50,0%)	41/117 (35,0%)	1,78 [1,04; 3,03] p=0,0358	1,39 [1,02; 1,89] p=0,0371	13,70% [1,10%; 26,20%] p=0,0328
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	49/195 (25,1%)	26/193 (13,5%)	2,29 [1,33; 3,96] p=0,0025	1,87 [1,23; 2,84] p=0,0032	11,70% [4,20%; 19,30%] p=0,0022
Kardiale Ansprechraten Gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	58/195 (29,7%)	39/193 (20,2%)	1,76 [1,08; 2,85] p=0,0221	1,48 [1,05; 2,08] p=0,0237	9,70% [1,50%; 18,00%] p=0,0211
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	49/195 (25,1%)	26/193 (13,5%)	2,29 [1,33; 3,96] p=0,0025	1,87 [1,23; 2,84] p=0,0032	11,70% [4,20%; 19,30%] p=0,0022

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	59/195 (30,3%)	41/193 (21,2%)	1,69 [1,05; 2,75] p=0,0321	1,43 [1,03; 1,99] p=0,0332	9,10% [0,90%; 17,40%] p=0,0305
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFCCR01AZ, Tabelle TEFCCR01Z, Tabelle 27 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (22,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,44 [1,35; 4,42]; p=0,0029), das Relative Risiko (RR=1,82 [1,21; 2,73]; p=0,0040) und die Risikodifferenz (RD=17,90 % [6,40 %; 29,50 %]; p=0,0023) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates Gesamt (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (49,2 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,84 [1,08; 3,14]; p=0,0248), das Relative Risiko (RR=1,44 [1,04; 1,99]; p=0,0272) und die Risikodifferenz (RD=14,60 % [2,00 %; 27,20 %]; p=0,0227) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (22,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,44 [1,35; 4,42]; p=0,0029), das Relative Risiko (RR=1,82 [1,21; 2,73]; p=0,0040) und die Risikodifferenz (RD=17,90 % [6,40 %; 29,50 %]; p=0,0023) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates Gesamt (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (35,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,78 [1,04; 3,03]; p=0,0358), das Relative Risiko (RR=1,39 [1,02; 1,89]; p=0,0371) und die Risikodifferenz (RD=13,70 % [1,10 %; 26,20 %]; p=0,0328) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (25,1 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (13,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,29 [1,33; 3,96]; p=0,0025), das Relative Risiko (RR=1,87 [1,23; 2,84]; p=0,0032) und die Risikodifferenz (RD=11,70 % [4,20 %; 19,30 %]; p=0,0022) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (29,7 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (20,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,76 [1,08; 2,85]; p=0,0221), das Relative Risiko (RR=1,48 [1,05; 2,08]; p=0,0237) und die Risikodifferenz (RD=9,70 % [1,50 %; 18,00 %]; p=0,0211) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (25,1 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (13,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,29 [1,33; 3,96]; p=0,0025), das Relative Risiko (RR=1,87 [1,23; 2,84]; p=0,0032) und die Risikodifferenz (RD=11,70 % [4,20 %; 19,30 %]; p=0,0022) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (30,3 %) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (21,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,69 [1,05; 2,75]; p=0,0321), das Relative Risiko (RR=1,43 [1,03; 1,99]; p=0,0332) und die Risikodifferenz (RD=9,10 % [0,90 %; 17,40 %]; p=0,0305) signifikante Unterschiede.

Renale AnsprechratenTabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – *Renale Ansprechraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Renale Ansprechraten nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	62/117 (53,0%)	27/113 (23,9%)	3,88 [2,15; 6,99] p<0,0001	2,29 [1,57; 3,32] p<0,0001	30,10% [18,20%; 41,90%] p<0,0001
Renale Ansprechraten Gesamt (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	83/117 (70,9%)	40/113 (35,4%)	4,45 [2,53; 7,84] p<0,0001	2,00 [1,52; 2,63] p<0,0001	35,80% [23,60%; 47,90%] p<0,0001
Renale Ansprechraten nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	63/117 (53,8%)	31/113 (27,4%)	3,34 [1,88; 5,94] p<0,0001	2,02 [1,43; 2,85] p<0,0001	27,50% [15,40%; 39,50%] p<0,0001
Renale Ansprechraten Gesamt (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	83/117 (70,9%)	45/113 (39,8%)	3,66 [2,11; 6,37] p<0,0001	1,78 [1,38; 2,30] p<0,0001	31,40% [19,00%; 43,70%] p<0,0001
Renale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	62/195 (31,8%)	27/193 (14,0%)	2,88 [1,72; 4,84] p<0,0001	2,22 [1,49; 3,30] p<0,0001	17,30% [9,20%; 25,40%] p<0,0001
Renale Ansprechraten Gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	83/195 (42,6%)	40/193 (20,7%)	2,86 [1,81; 4,51] p<0,0001	2,02 [1,48; 2,77] p<0,0001	21,60% [12,60%; 30,50%] p<0,0001
Renale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	63/195 (32,3%)	31/193 (16,1%)	2,50 [1,52; 4,11] p=0,0003	1,97 [1,35; 2,86] p=0,0004	15,70% [7,50%; 24,00%] p=0,0002

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	83/195 (42,6%)	45/193 (23,3%)	2,43 [1,56; 3,78] p<0,0001	1,80 [1,34; 2,43] p=0,0001	19,00% [9,80%; 28,10%] p<0,0001
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl \geq60 ml/min vs. CrCl <60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFRRR01AZ, Tabelle TEFRRR01Z, Tabelle 27 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (53,0 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (23,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,88 [2,15; 6,99]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,29 [1,57; 3,32]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=30,10 % [18,20 %; 41,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate Gesamt (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (70,9 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (35,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,45 [2,53; 7,84]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,00 [1,52; 2,63]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=35,80 % [23,60 %; 47,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (53,8 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (27,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,34 [1,88; 5,94]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,02 [1,43; 2,85]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=27,50 % [15,40 %; 39,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate Gesamt (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (70,9 %) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (39,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,66 [2,11; 6,37]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,78 [1,38; 2,30]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=31,40 % [19,00 %; 43,70 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (31,8 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (14,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,88 [1,72; 4,84]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,22 [1,49; 3,30]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=17,30 % [9,20 %; 25,40 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (20,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,86 [1,81; 4,51]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,02 [1,48; 2,77]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=21,60 % [12,60 %; 30,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (32,3 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (16,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,52; 4,11]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=1,97 [1,35; 2,86]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=15,70 % [7,50 %; 24,00 %]; p=0,0002) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (23,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,43 [1,56; 3,78]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,80 [1,34; 2,43]; p=0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,00 % [9,80 %; 28,10 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Hepatische AnsprechratenTabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – *Hepatische Ansprechraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Hepatische Ansprechraten nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	4/10 (40,0%)	1/14 (7,1%)	1,75 [0,12; 25,02] p=0,7009	1,50 [0,21; 10,46] p=0,6823	10,20% [-39,20%; 59,50%] p=0,6863
Hepatische Ansprechraten Gesamt (Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	5/10 (50,0%)	1/14 (7,1%)	3,63 [0,39; 34,09] p=0,2397	2,75 [0,52; 14,59] p=0,2347	35,60% [-21,20%; 92,40%] p=0,2194
Hepatische Ansprechraten nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	4/10 (40,0%)	1/14 (7,1%)	1,75 [0,12; 25,02] p=0,7009	1,50 [0,21; 10,46] p=0,6823	10,20% [-39,20%; 59,50%] p=0,6863
Hepatische Ansprechraten Gesamt (Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	5/10 (50,0%)	2/14 (14,3%)	3,63 [0,39; 34,09] p=0,2397	2,75 [0,52; 14,59] p=0,2347	35,60% [-21,20%; 92,40%] p=0,2194
Hepatische Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	4/195 (2,1%)	1/193 (0,5%)	4,46 [0,47; 42,48] p=0,1625	4,26 [0,47; 39,08] p=0,1993	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1587
Hepatische Ansprechraten Gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)					
ANDROMEDA	5/195 (2,6%)	1/193 (0,5%)	5,55 [0,61; 50,72] p=0,0937	5,30 [0,60; 46,92] p=0,1340	2,10% [-0,30%; 4,50%] p=0,0895
Hepatische Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	4/195 (2,1%)	1/193 (0,5%)	4,46 [0,47; 42,48] p=0,1625	4,26 [0,47; 39,08] p=0,1993	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1587

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Hepatische Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	5/195 (2,6%)	2/193 (1,0%)	2,56 [0,49; 13,48] p=0,2489	2,52 [0,50; 12,83] p=0,2652	1,60% [-1,10%; 4,20%] p=0,2468
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFLRR01AZ, Tabelle TEFLRR01Z (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (7,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate Gesamt (Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (7,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (7,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate Gesamt (Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,1 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,1 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.8 Morbidität – Zeit bis zum Organansprechen – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zum Organansprechen*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein kardiales Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein kardiales Ansprechen ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP-Ansprechen (Abnahme um >30 % und um >300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP \geq650 ng/l zu Baseline) oder • Besserung des NYHA-Stadiums (Abnahme um \geq2 Klassen bei Studienteilnehmern mit NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline) <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein renales Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des renalen Ansprechens erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Ein renales Ansprechen ist wie folgt definiert (25):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme um \geq30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum hepatischen Ansprechen</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein hepatisches Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des hepatischen Ansprechens erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Ein hepatisches Ansprechen ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 %ige Abnahme des Wertes der über den Normbereich erhöhten alkalischen Phosphatase <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen und innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die folgenden Auswertungen wird jeweils eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewechsel zensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Therapiewechsel unzensiert Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie <u>nicht</u> zensiert.
	Datenschnitte Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 14.02.2020
Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4. Abkürzungen: cm: Zentimeter; g: Gramm; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association.	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum Organansprechen 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* verblindet. Die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen* auf Basis

der Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 69,7 % ((195-59)/195), für den VCd-Arm 78,8 % ((193-41)/193), zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 57,4 % ((195-83)/195), für den VCd-Arm 76,7 % ((193-45)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 97,4 % ((195-5)/195), für den VCd-Arm 99,0 % ((193-2)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Zeit bis zum kardialen Ansprechen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	58/58 (100,0%)	2,97 [2,79; 3,84]	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1636
	VCd	39/39 (100,0%)	3,81 [2,00; 4,67]	
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	58/195 (29,7%)	7,49 [4,67; NA]	1,74 [1,15; 2,64] p=0,0094
	VCd	39/193 (20,2%)	NA [12,88; NA]	
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	59/59 (100,0%)	3,02 [2,79; 3,84]	1,50 [0,95; 2,37] p=0,0842
	VCd	41/41 (100,0%)	3,84 [2,00; 4,67]	
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	59/195 (30,3%)	7,49 [4,67; NA]	1,68 [1,12; 2,54] p=0,0130
	VCd	41/193 (21,2%)	NA [11,37; NA]	
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFTTCR01A, Tabelle TEFTTCR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>				

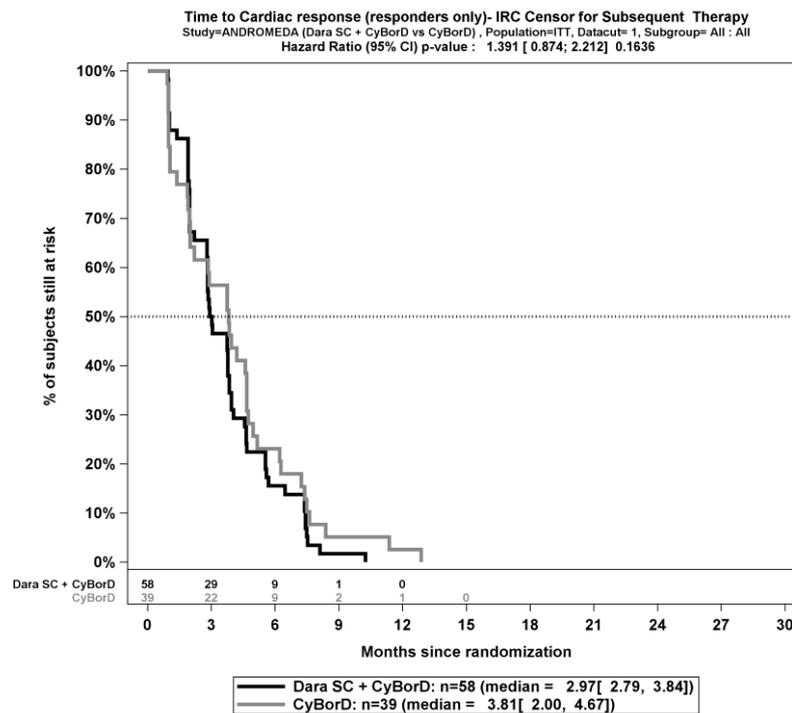
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,97 Monate im Behandlungsarm und 3,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,87; 2,21]; p=0,1636).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (29,7%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (20,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,74 [1,15; 2,64]; p=0,0094).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,02 Monate im Behandlungsarm und 3,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,50 [0,95; 2,37]; p=0,0842).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (30,3%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (21,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130).

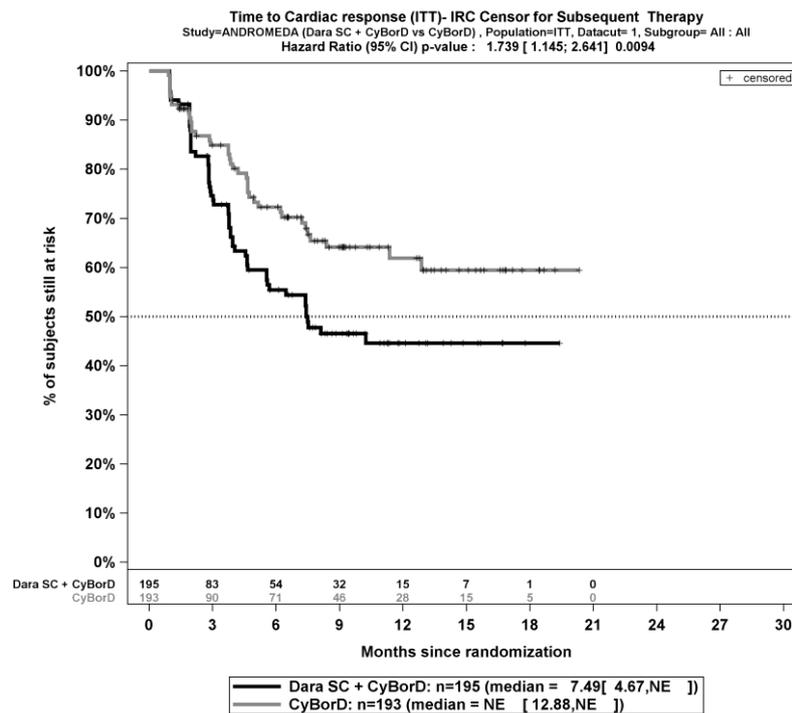
Die Abbildung 4-16, die Abbildung 4-17, die Abbildung 4-18 und die Abbildung 4-19 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

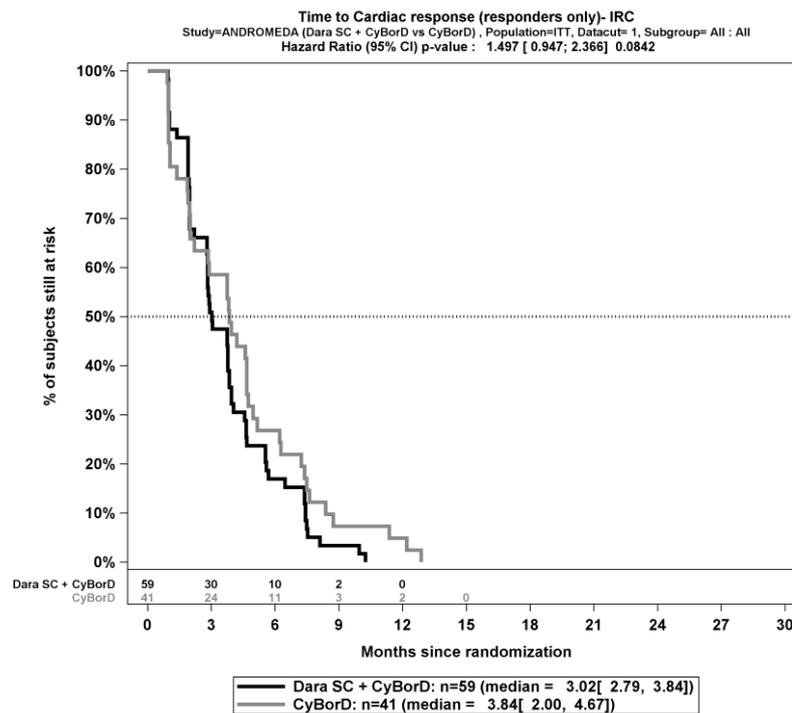
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* (*Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert*), 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

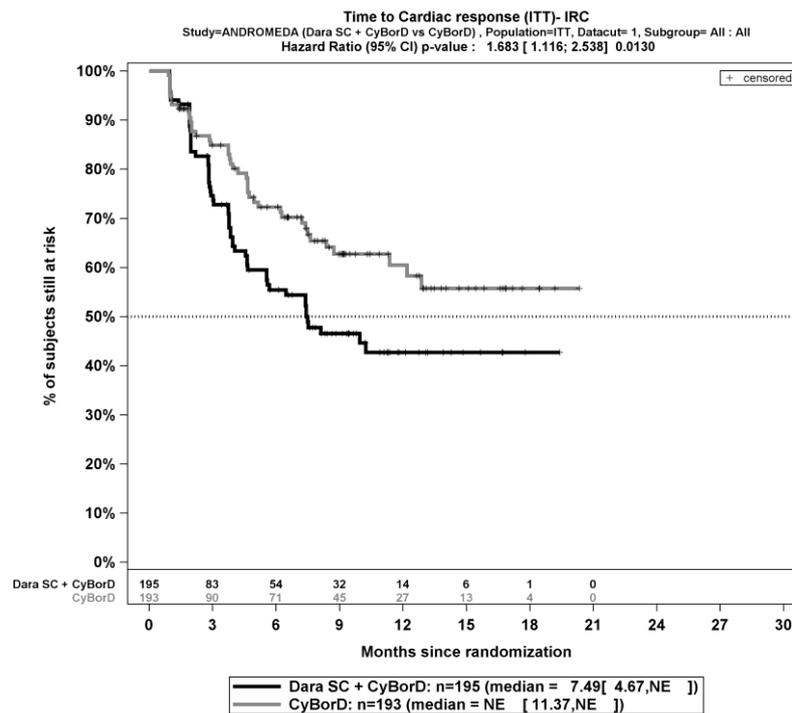
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* (*Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert*), 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensuriert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Zeit bis zum renalen Ansprechen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum renalen Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	83/83 (100,0%)	1,22 [1,05; 1,94]	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3444
	VCd	40/40 (100,0%)	1,96 [1,02; 2,83]	
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	83/195 (42,6%)	2,83 [1,91; 4,67]	2,63 [1,79; 3,87] p<0,0001
	VCd	40/193 (20,7%)	NA [14,69; NA]	
Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	83/83 (100,0%)	1,22 [1,05; 1,94]	1,57 [1,04; 2,38] p=0,0329
	VCd	45/45 (100,0%)	2,20 [1,05; 3,78]	
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	83/195 (42,6%)	2,83 [1,91; 4,67]	2,37 [1,63; 3,43] p<0,0001
	VCd	45/193 (23,3%)	14,78 [11,37; NA]	
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFTRR01A, Tabelle TEFTRR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>				

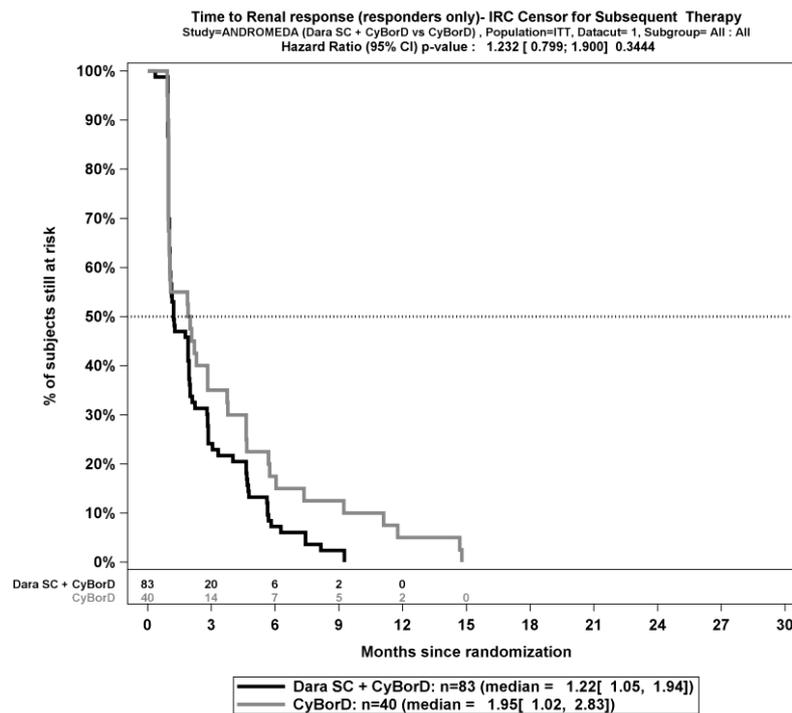
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,22 Monate im Behandlungsarm und 1,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,80; 1,90]; p=0,3444).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (20,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,83 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,63 [1,79; 3,87]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,22 Monate im Behandlungsarm und 2,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,57 [1,04; 2,38]; p=0,0329).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (23,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,83 Monate im Behandlungsarm und 14,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,37 [1,63; 3,43]; p<0,0001).

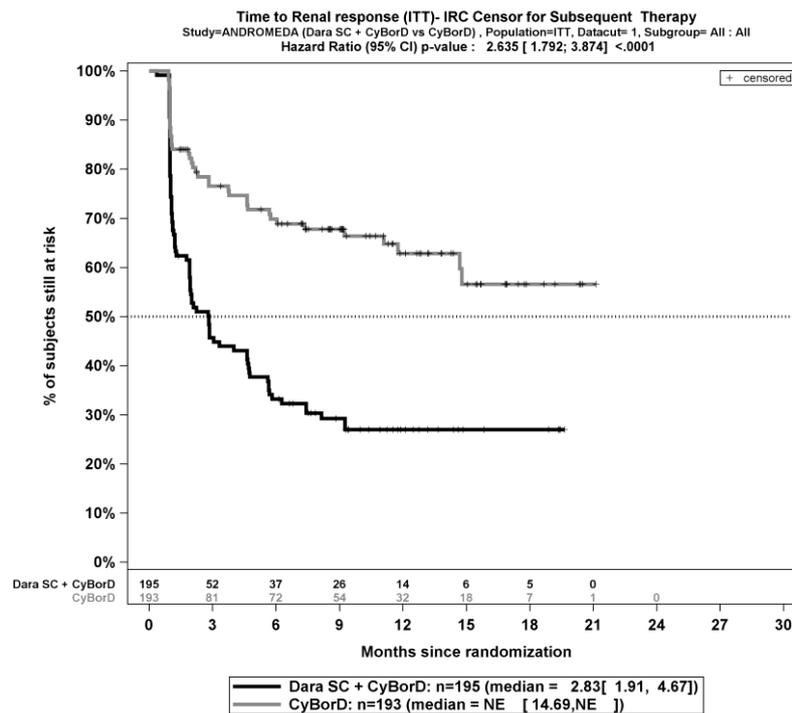
Die Abbildung 4-20, die Abbildung 4-21, die Abbildung 4-22 und die Abbildung 4-23 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen* für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

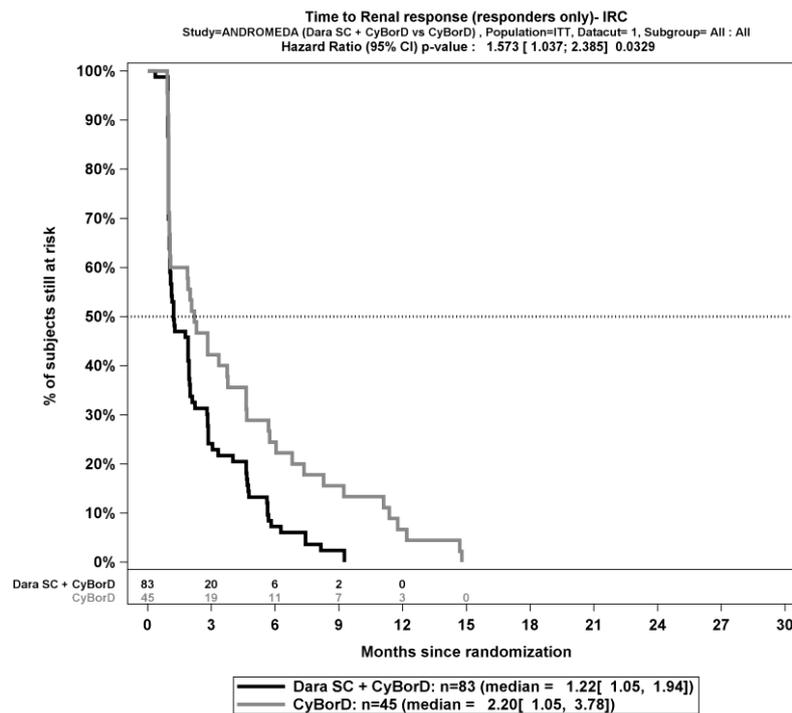
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

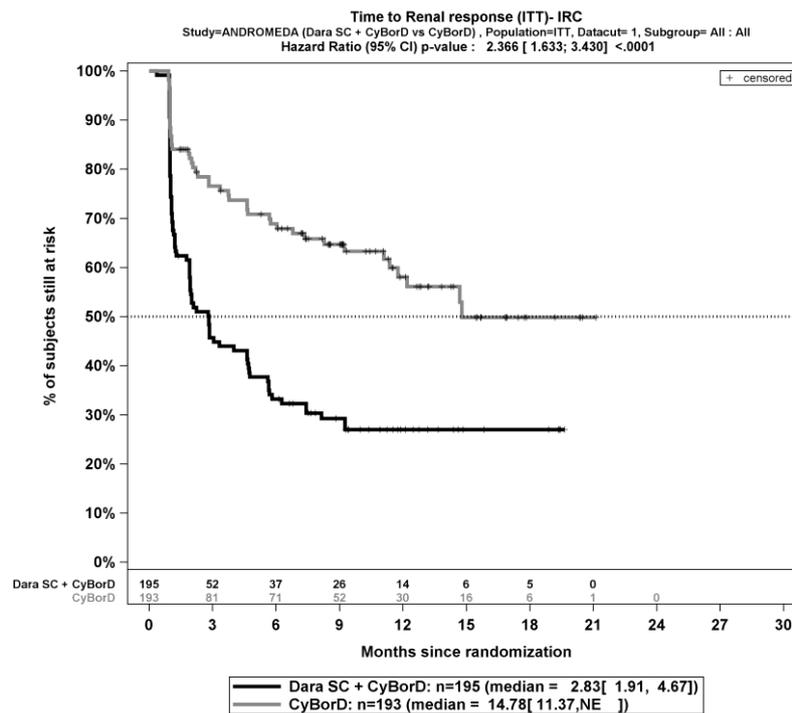
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen* (*Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert*), 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensuriert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Zeit bis zum hepatischen Ansprechen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	5/5 (100,0%)	4,67 [0,99; 9,49]	NA [NA; NA] NA
	VCd	1/1 (100,0%)	2,00 [NA; NA]	
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	5/195 (2,6%)	9,49 [0,99; NA]	2,33 [0,24; 22,78] p=0,4674
	VCd	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	5/5 (100,0%)	4,67 [0,99; 9,49]	NA [NA; NA] NA
	VCd	2/2 (100,0%)	5,27 [2,00; 8,54]	
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	5/195 (2,6%)	9,49 [0,99; NA]	2,33 [0,24; 22,78] p=0,4674
	VCd	2/193 (1,0%)	NA [8,54; NA]	
<p>Zur Definition einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie siehe Tabelle 4-4.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFTTLR01A, Tabelle TEFTTLR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>				

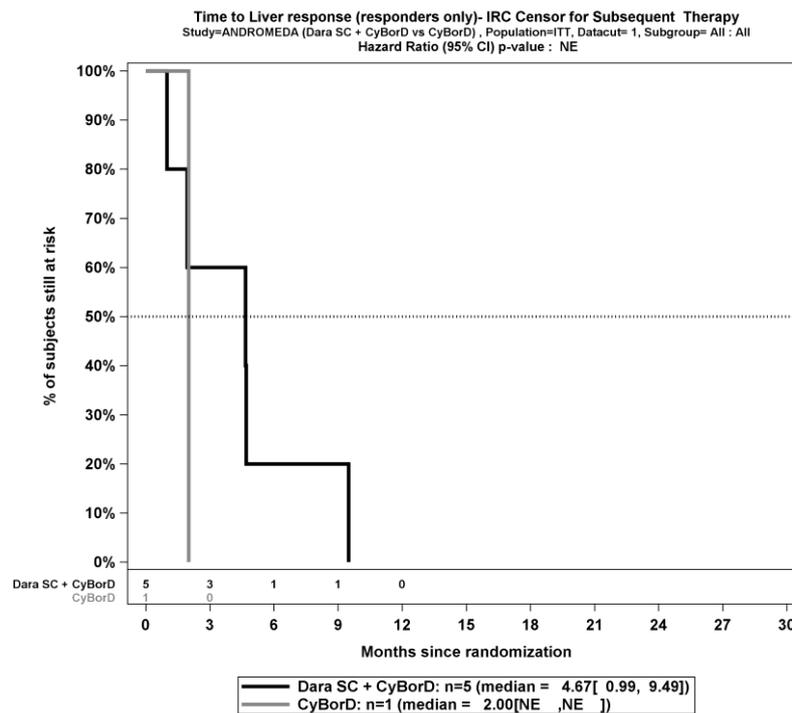
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,67 Monate im Behandlungsarm und 2,00 Monate im Kontrollarm.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,6%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [0,24; 22,78]; p=0,4674).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,67 Monate im Behandlungsarm und 5,27 Monate im Kontrollarm.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [0,24; 22,78]; p=0,4674).

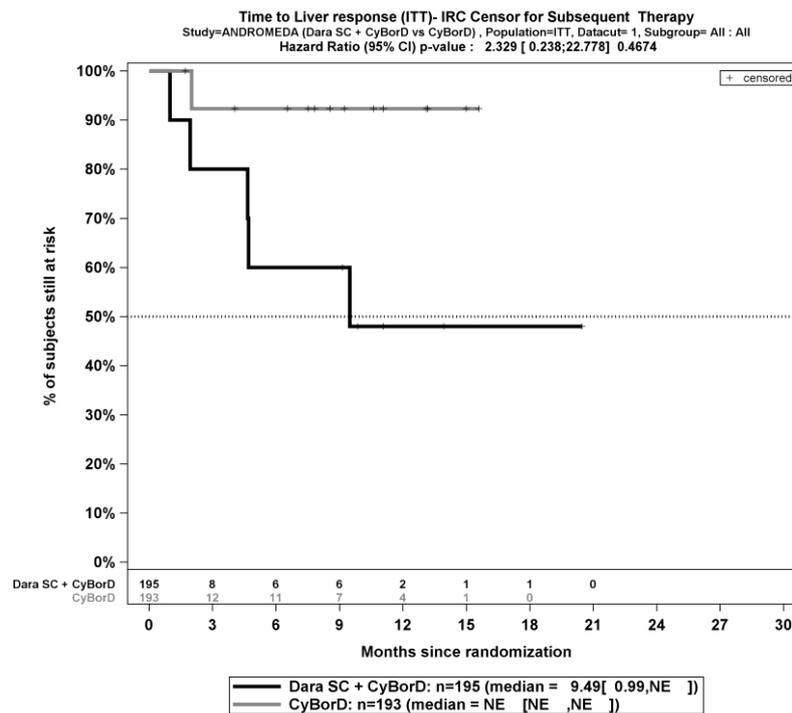
Die Abbildung 4-24, die Abbildung 4-25, die Abbildung 4-26 und die Abbildung 4-27 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

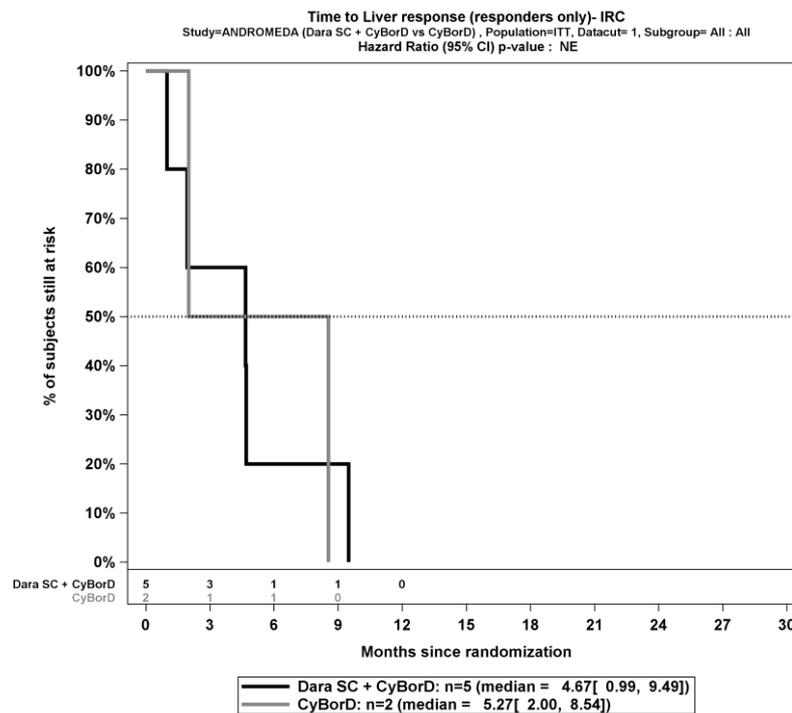
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

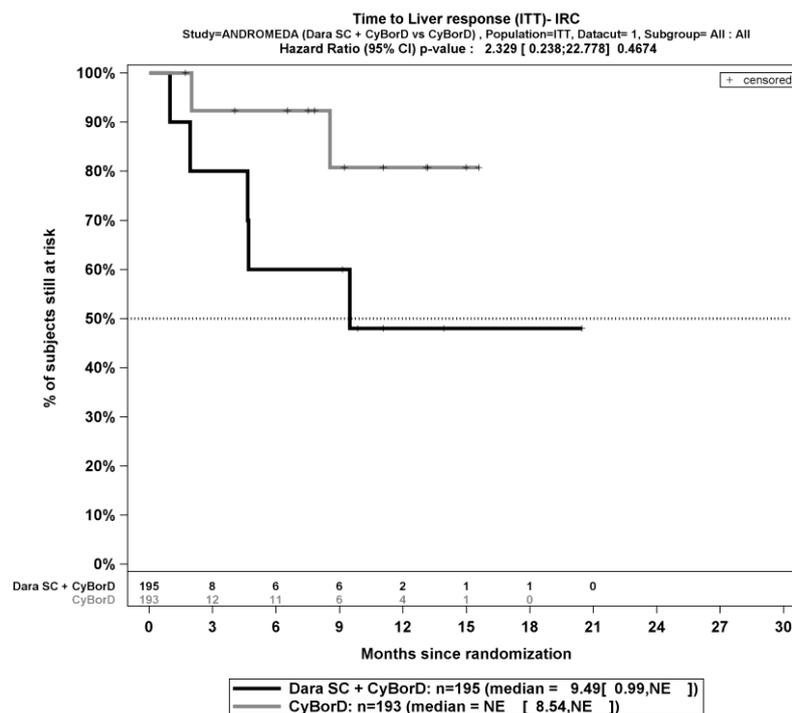
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel zensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* (*Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert*), 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (70), Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensuriert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.9 Morbidität – Organprogressionsraten – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität – Organprogressionsraten

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Kardiale Progressionsrate</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine kardiale Progression erfahren. Die Feststellung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) Eine kardiale Progression ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP-Progression (Zunahme um >30 % und um >300 ng/l) (Bei Patienten mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kann keine NT-proBNP-Progression ermittelt werden) oder • cTn-Progression (Zunahme um ≥ 33 %) oder • Progression der Ejektionsfraktion (Abnahme um ≥ 10 %) <p>Der Endpunkt <i>Renale Progressionsrate</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der renalen Progression. Die Feststellung der renalen Progression erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Eine renale Progression ist wie folgt definiert (25):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme um ≥ 25% der geschätzten glomerulären Filtrationsrate <p>Der Endpunkt <i>Hepatische Progressionsrate</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der hepatischen Progression. Die Feststellung der hepatischen Progression erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Eine hepatische Progression ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%ige Zunahme der alkalischen Phosphatase oberhalb des niedrigsten Wertes <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt. Die Ergebnisse werden für einen Erhebungszeitpunkt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach 6 Monaten <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Auswertungen erfolgen innerhalb der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen und innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: cTn: kardiales Troponin (cardiac Troponin); g: Gramm; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide).	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Organprogressionsrate 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* verblindet. Die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Kardiale Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Renale Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Hepatische Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 39,5 % ((195-118)/195), für den VCd-Arm 39,4 % ((193-117)/193), zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 40,0 % ((195-117)/195), für den VCd-Arm 41,5 % ((193-113)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 94,9 % ((195-10)/195), für den VCd-Arm 92,7 % ((193-14)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die

gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Kardiale Progressionsraten

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – *Kardiale Progressionsraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	16/118 (13,6%)	23/117 (19,7%)	0,72 [0,36; 1,41] p=0,3171	0,74 [0,41; 1,36] p=0,3345	-4,90% [-14,90%; 5,00%] p=0,3335
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	16/195 (8,2%)	23/193 (11,9%)	0,69 [0,35; 1,34] p=0,2601	0,71 [0,39; 1,31] p=0,2755	-3,40% [-9,40%; 2,60%] p=0,2705

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
<p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFCPR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (13,6 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (19,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (8,2 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (11,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Renale Progressionsraten

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – *Renale Progressionsraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	9/117 (7,7%)	18/113 (15,9%)	0,44 [0,19; 1,04] p=0,0489	0,48 [0,23; 1,02] p=0,0558	-8,50% [-16,90%; 0,00%] p=0,0501
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	9/195 (4,6%)	18/193 (9,3%)	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0757	0,51 [0,23; 1,09] p=0,0834	-4,60% [-9,70%; 0,50%] p=0,0764
<p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFRPR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem renalen Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (7,7 %) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (15,9 %). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,44 [0,19; 1,04]; p=0,0489).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (4,6%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (9,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Hepatische Progressionsraten

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – *Hepatische Progressionsraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	1/10 (10,0%)	2/14 14,3%)	1,60 [0,05; 52,58] p=0,8185	1,60 [0,03; 92,06] p=0,8202	5,10% [-32,70%; 42,90%] p=0,7920
Hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
ANDROMEDA	1/195 (0,5%)	2/193 (1,0%)	0,52 [0,05; 5,55] p=0,5761	0,52 [0,05; 5,34] p=0,5828	-0,50% [-2,30%; 1,30%] p=0,5809
<p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFLPR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten (Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (10,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.10 Morbidität – Zeit bis zur Organprogression – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur Organprogression

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur kardialen Progression</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der kardialen Progression. Die Feststellung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) Eine kardiale Progression ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP-Progression (Zunahme um >30 % und um >300 ng/l) (Bei Patienten mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kann keine NT-proBNP-Progression ermittelt werden) <li style="padding-left: 20px;">oder • cTn-Progression (Zunahme um ≥ 33 %) <li style="padding-left: 20px;">oder • Progression der Ejektionsfraktion (Abnahme um ≥ 10 %) <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur renalen Progression</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der renalen Progression. Die Feststellung der renalen Progression erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Eine renale Progression ist wie folgt definiert (25):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme um ≥ 25 % der geschätzten glomerulären Filtrationsrate <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur hepatischen Progression</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der hepatischen Progression. Die Feststellung der hepatischen Progression erfolgt durch ein als verblindet geltendes IRC. Eine hepatische Progression ist wie folgt definiert (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%ige Zunahme der alkalischen Phosphatase oberhalb des niedrigsten Wertes <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Organprogression zurückziehen, werden zum Datum der letzten Organuntersuchung vor Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („lost to Follow-up“), werden zum Datum der letzten Organuntersuchung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die keine Organprogression erfahren haben und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Datum der letzten Organuntersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nach der Erhebung zu Baseline keine weitere Organuntersuchung haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
	<p>Abkürzungen: cTn: kardiales Troponin (cardiac Troponin); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); g: Gramm; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide).</p>

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur Organprogression 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
ANDROMEDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* verblindet. Die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur Organprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	27/195 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,39; 1,04] p=0,0705
	VCd	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				
ANDROMEDA	D-VCd	21/195 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0208
	VCd	30/193 (15,5%)	NA [13,67; NA]	

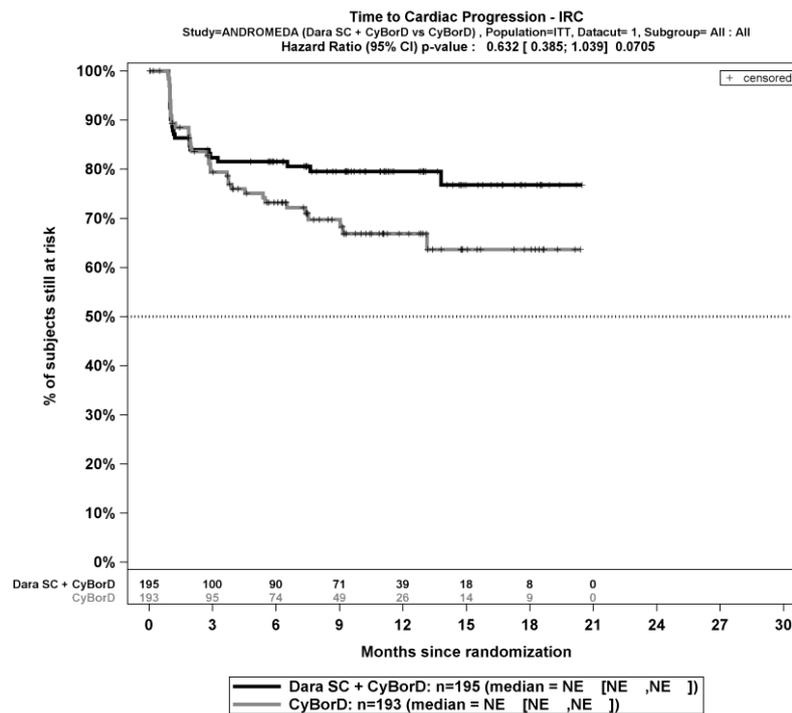
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur hepatischen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert) (ergänzend dargestellt)				
ANDROMEDA	D-VCd	5/195 (2,6%)	NA [6,24; NA]	1,37 [0,21; 8,98] p=0,7418
	VCd	4/193 (2,1%)	NA [6,37; NA]	
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>				

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (13,8 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (20,2 %). 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=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,8 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (15,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,51 [0,29; 0,90]; p=0,0208).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur hepatischen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,1 %). 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=1,37 [0,21; 8,98]; p=0,7418).

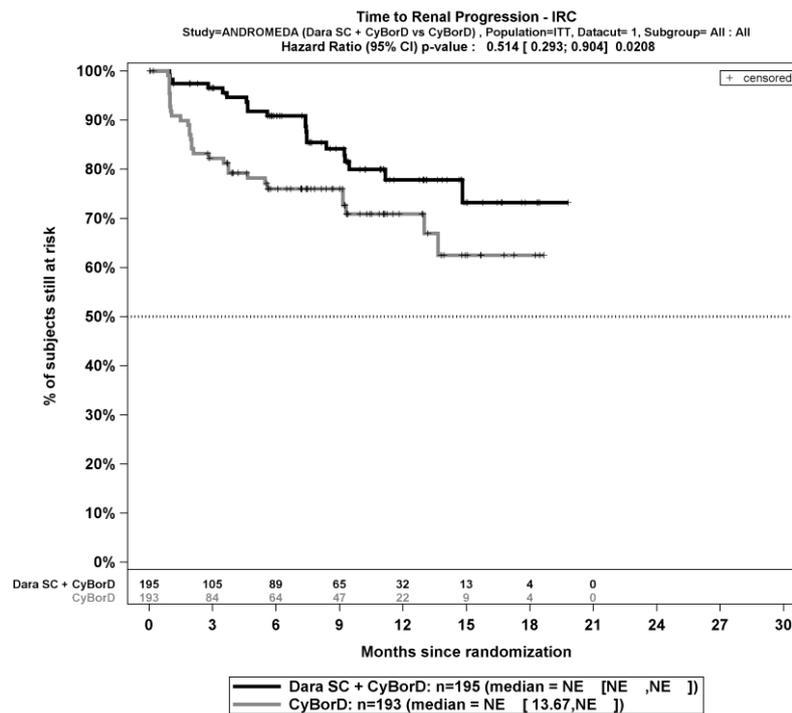
Die Abbildung 4-28, die Abbildung 4-29 und die Abbildung 4-30 zeigen für die Studie ANDROMEDA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

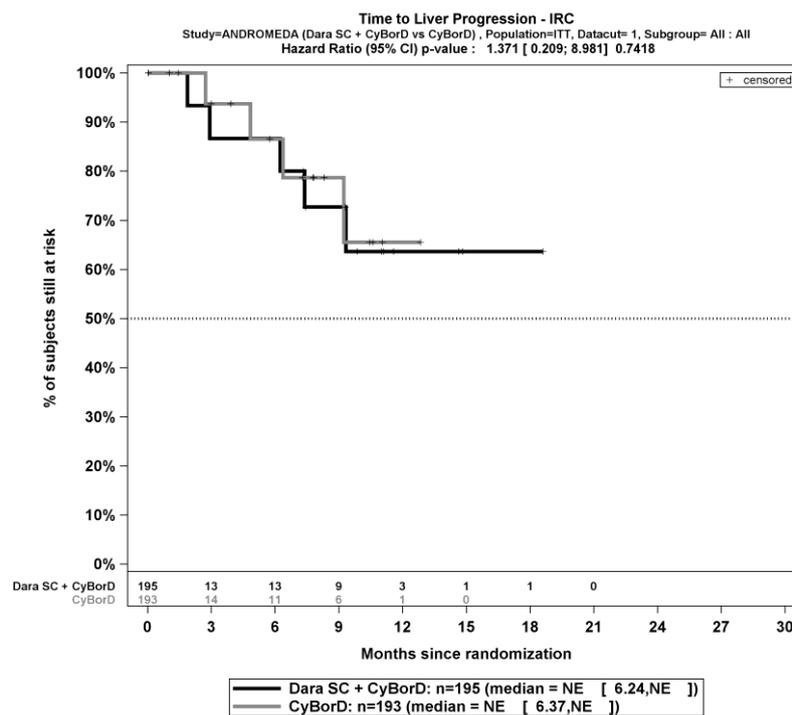
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur kardialen Progression* (ITT, Therapiewechsel unzensiert), 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression* (ITT, Therapiewechsel unzensiert), 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hepatischen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.11 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 4-60: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p><i>EQ-5D VAS:</i> 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 <u>aktuellen</u> Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) <p><i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i> 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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 7 und um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert. 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: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p> <p><i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); 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 4-61: 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
ANDROMEDA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 1. Datenschnitt

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	195		193		195		193	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					169 (86,7%)		167 (86,5%)	
	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	195	178 (91,3%)	193	175 (90,7%)	195	178 (91,3%)	193	175 (90,7%)
Zyklus 2 Tag 1	182	153 (84,1%)	179	156 (87,2%)	186	153 (82,3%)	189	156 (82,5%)
Zyklus 3 Tag 1	177	150 (84,7%)	163	146 (89,6%)	183	150 (82,0%)	180	146 (81,1%)
Zyklus 4 Tag 1	166	145 (87,3%)	151	137 (90,7%)	181	145 (80,1%)	178	137 (77,0%)
Zyklus 5 Tag 1	162	140 (86,4%)	134	125 (93,3 %)	175	140 (80,0%)	176	125 (71,0%)
Zyklus 6 Tag 1	159	139 (87,4%)	121	110 (90,9%)	173	139 (80,3%)	175	110 (62,9%)

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Zyklus 7 Tag 1	149	128 (85,9%)			170	128 (75,3%)	173	
Zyklus 9 Tag 1	129	107 (82,9%)			170	107 (62,9%)	171	
Zyklus 11 Tag 1	106	89 (84,0%)			169	89 (52,7%)	169	
Zyklus 13 Tag 1	79	67 (84,8%)			168	67 (39,9%)	169	
Zyklus 15 Tag 1	57	46 (80,7%)			168	46 (27,4%)	167	
Zyklus 17 Tag 1	40	37 (92,5%)			168	37 (22,0%)	166	
Zyklus 19 Tag 1	23	19 (82,6%)			168	19 (11,3%)	165	
Zyklus 21 Tag 1	10	7 (70,0%)			168	7 (4,2%)	164	
Zyklus 23 Tag 1	1	1 (100,0%)			168	1 (0,6%)	164	

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-Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROEQ01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,3 % im D-VCd-Arm, 90,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 21 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,3 % im D-VCd-Arm, 90,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 7 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach im Zyklus 6 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VCd-Arm für 169 Studienteilnehmer (86,7 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 167 Studienteilnehmer (86,5 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EQ-5D-5L unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.11.1 Morbidität – EQ-5D VAS - Verlaufswerte

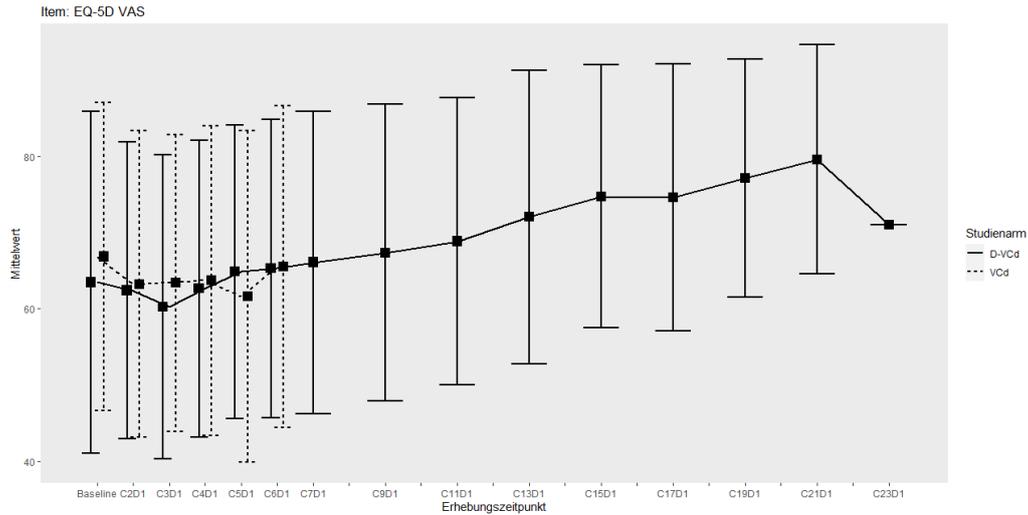
In der Tabelle 4-63 sind die erhaltenen Werte für das Instrument EQ-5D VAS im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-63: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EQ 5D VAS</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	178	63,48	22,419	175	66,83	20,190
Zyklus 2 Tag 1	153	62,41	19,448	156	63,22	20,073
Zyklus 3 Tag 1	150	60,25	19,922	146	63,40	19,456
Zyklus 4 Tag 1	145	62,65	19,472	137	63,70	20,320
Zyklus 5 Tag 1	140	64,88	19,246	125	61,64	21,728
Zyklus 6 Tag 1	139	65,29	19,565	110	65,51	21,107
Zyklus 7 Tag 1	128	66,09	19,819			
Zyklus 9 Tag 1	107	67,34	19,434			
Zyklus 11 Tag 1	89	68,84	18,774			
Zyklus 13 Tag 1	67	72,03	19,220			
Zyklus 15 Tag 1	46	74,70	17,232			
Zyklus 17 Tag 1	37	74,59	17,514			
Zyklus 19 Tag 1	19	77,11	15,585			
Zyklus 21 Tag 1	7	79,57	15,043			
Zyklus 23 Tag 1	1	71,00	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROEQ06 (70).

In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROEQ06 (70).

Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.11.2 Morbidität – EQ-5D VAS - Responderanalysen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Verbesserung >= MCID 7 Punkte								
ANDROMEDA	106/195 (54,4%)	5,16 [2,89; 8,21]	77/193 (39,9%)	9,23 [5,22; NA]	1,77 [1,19; 2,65] p=0,0051	1,36 [1,09; 1,69] p=0,0056	14,30% [4,40%; 24,20%] p=0,0045	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0695
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte								
ANDROMEDA	108/195 (55,4%)	2,23 [1,94; 3,75]	117/193 (60,6%)	2,79 [1,91; 2,89]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3158	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3194	-5,10% [-15,00%; 4,90%] p=0,3177	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4580
Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	88/195 (45,1%)	9,17 [5,36; 11,30]	69/193 (35,8%)	16,79 [6,28; NA]	1,47 [0,98; 2,21] p=0,0612	1,26 [0,99; 1,61] p=0,0643	9,40% [-0,40%; 19,10%] p=0,0608	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2755
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	103/195 (52,8%)	3,19 [2,00; 5,52]	106/193 (54,9%)	2,86 [2,10; 4,14]	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6912	0,96 [0,80; 1,16] p=0,6934	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6930	0,96 [0,72; 1,26] p=0,7528
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	64/195 (32,8%)	NA [10,25; NA]	40/193 (20,7%)	NA [16,79; NA]	1,89 [1,19; 3,02] p=0,0069	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0081	12,00% [3,40%; 20,60%] p=0,0063	1,69 [1,13; 2,54] p=0,0105

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

EQ-5D VAS	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	78/195 (40,0%)	12,98 [4,73; NA]	87/193 (45,1%)	4,93 [3,71; 15,44]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3159	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3205	-5,10% [-15,10%; 4,90%] p=0,3190	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4184

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Verbesserung: Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 7 Punkte* im Behandlungsarm 106 Ereignisse (54,4 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (39,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,77 [1,19; 2,65]; p=0,0051), das Relative Risiko (RR=1,36 [1,09; 1,69]; p=0,0056) und die Risikodifferenz (RD=14,30% [4,40%; 24,20%]; p=0,0045) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,16 Monate im Behandlungsarm und 9,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,98; 1,78]; p=0,0695).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq *MCID 7 Punkte* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (55,4 %) und im Kontrollarm 117 Ereignisse (60,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,23 Monate im Behandlungsarm und 2,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,69; 1,18]; p=0,4580).

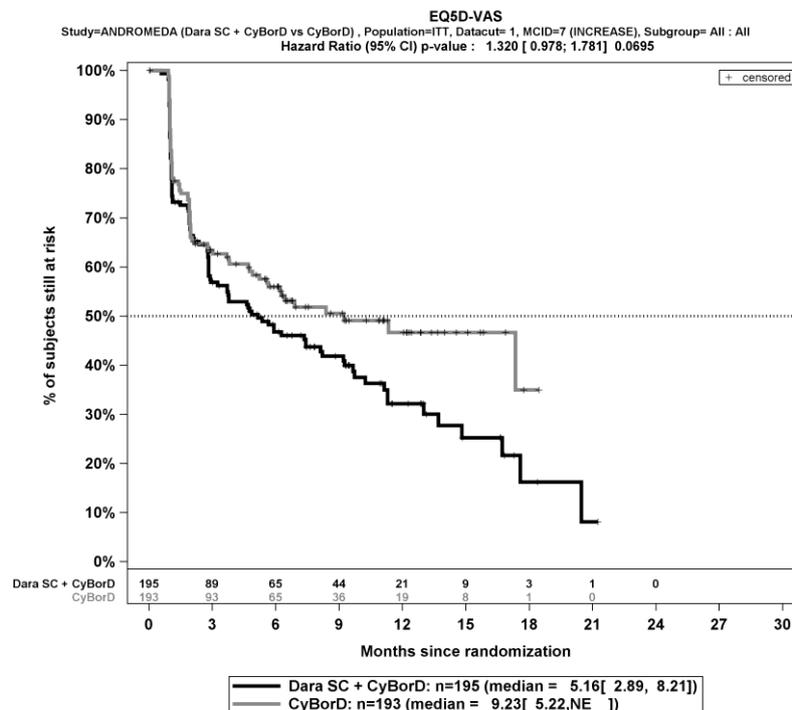
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (45,1 %) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (35,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,17 Monate im Behandlungsarm und 16,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,87; 1,65]; p=0,2755).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq *MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 103 Ereignisse (52,8 %) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (54,9 %). 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 3,19 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,72; 1,26]; p=0,7528).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (20,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,89 [1,19; 3,02]; p=0,0069), das Relative Risiko (RR=1,58 [1,13; 2,22]; p=0,0081) und die Risikodifferenz (RD=12,00% [3,40%; 20,60%]; p=0,0063) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (45,1 %). 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 12,98 Monate im Behandlungsarm und 4,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,65; 1,20]; p=0,4184).

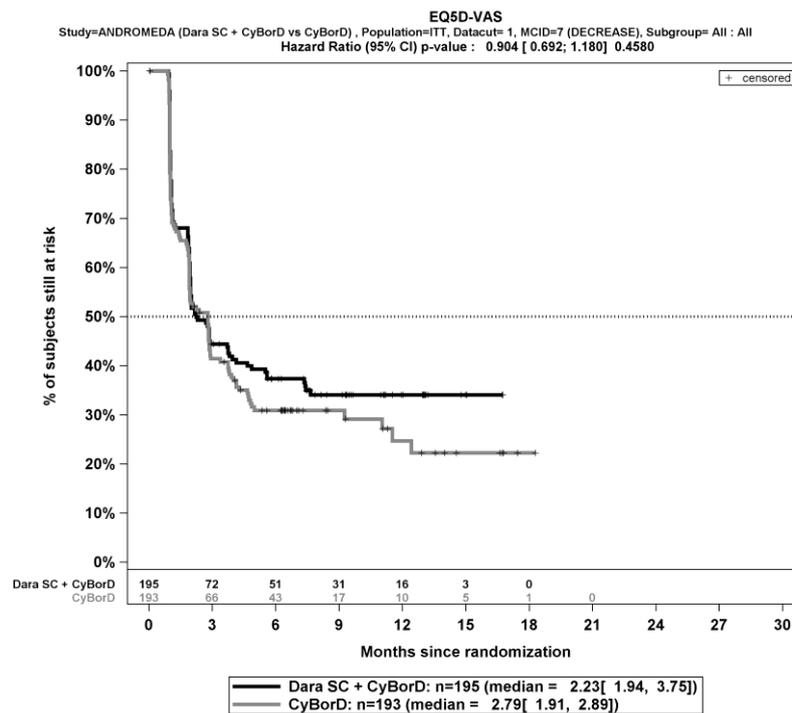
Die Abbildung 4-32, die Abbildung 4-33, die Abbildung 4-34, die Abbildung 4-35, die Abbildung 4-36 und die Abbildung 4-37 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EQ-5D VAS Verbesserung* und *Verschlechterung* um jeweils \geq *MCID 7 Punkte*, \geq *MCID 10 Punkte* und \geq *Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

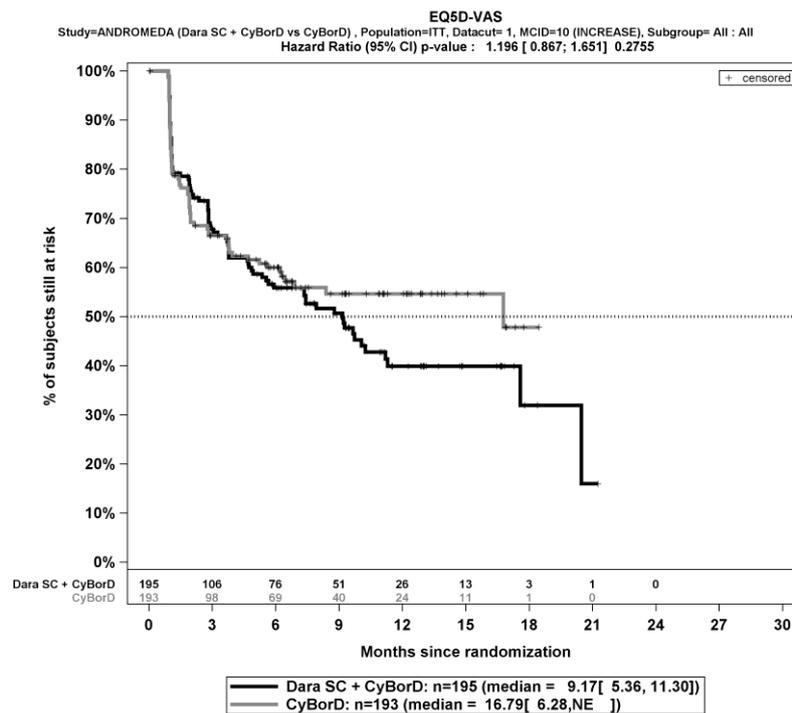
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 7 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

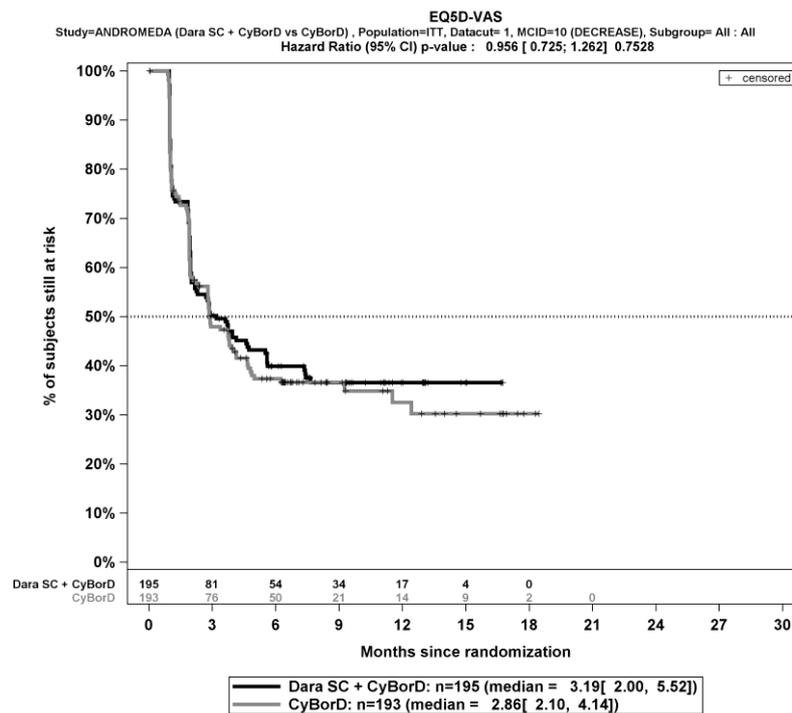
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq *MCID 7 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

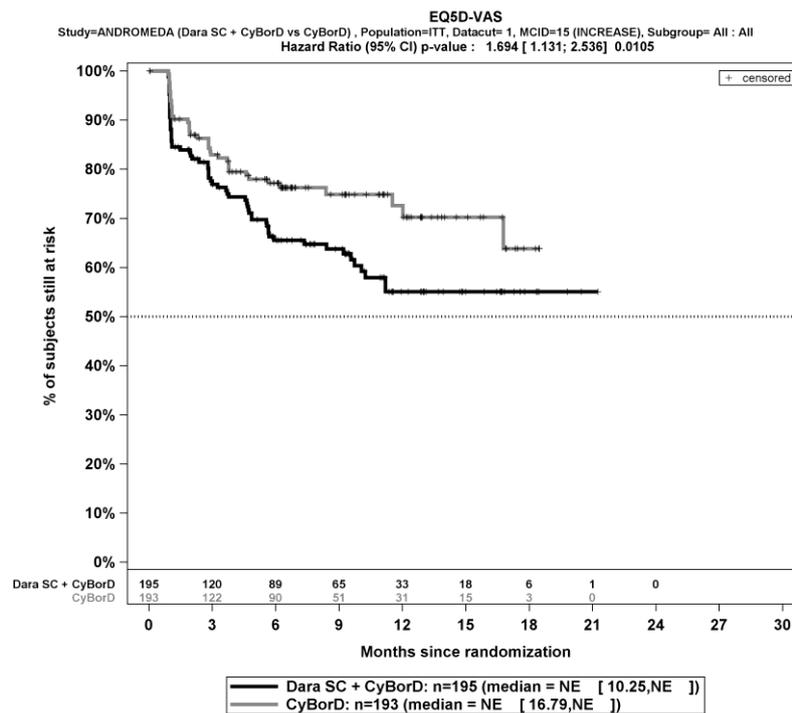
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

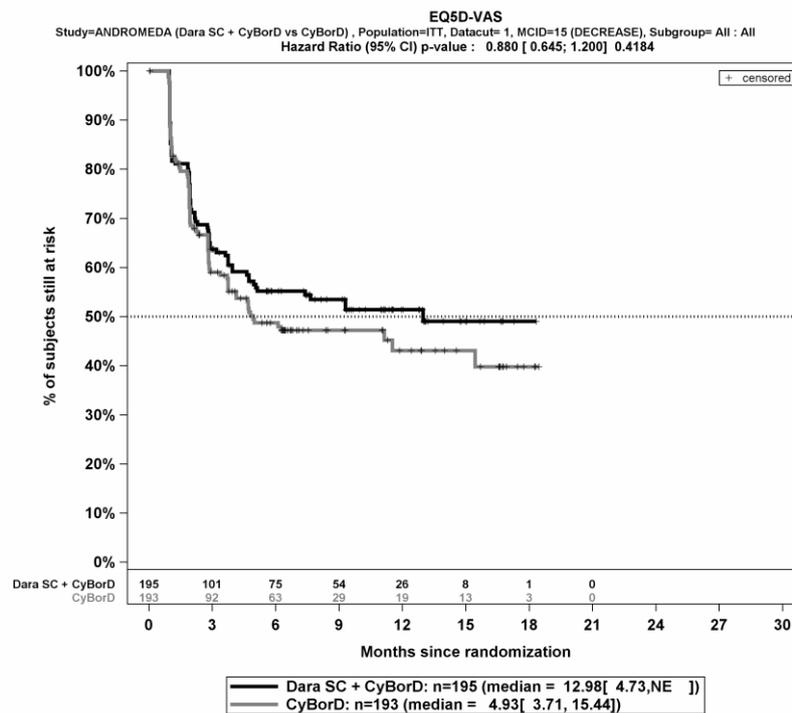
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.12 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 4-65: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (47) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:</i></p> <p>Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der 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 (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert. 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: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival).</p>	

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

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

Tabelle 4-66: 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
ANDROMEDA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-67 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 1. Datenschnitt

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	195		193		195		193	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
	170 (87,2%)		169 (87,6%)					
	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	195	179 (91,8%)	193	177 (91,7%)	195	179 (91,8%)	193	177 (91,7%)
Zyklus 2 Tag 1	182	155 (85,2%)	179	158 (88,3%)	186	155 (83,3%)	189	158 (83,6%)
Zyklus 3 Tag 1	177	155 (87,6%)	163	148 (90,8%)	183	155 (84,7%)	180	148 (82,2%)
Zyklus 4 Tag 1	166	145 (87,3%)	151	137 (90,7%)	181	145 (80,1%)	178	137 (77,0%)
Zyklus 5 Tag 1	162	141 (87,0%)	134	127 (94,8%)	175	141 (80,6%)	176	127 (72,2%)
Zyklus 6 Tag 1	159	140 (88,1%)	121	110 (90,9%)	173	140 (80,9%)	175	110 (62,9%)
Zyklus 7 Tag 1	149	129 (86,6%)			170	129 (75,9%)	173	
Zyklus 9 Tag 1	129	107 (82,9%)			170	107 (62,9%)	171	
Zyklus 11 Tag 1	106	90 (84,9%)			169	90 (53,3%)	169	
Zyklus 13 Tag 1	79	67 (84,8%)			168	67 (39,9%)	169	
Zyklus 15 Tag 1	57	46 (80,7%)			168	46 (27,4%)	167	
Zyklus 17 Tag 1	40	37 (92,5%)			168	37 (22,0%)	166	
Zyklus 19 Tag 1	23	20 (87,0%)			168	20 (11,9%)	165	

ANDROMEDA							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population		
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd
Zyklus 21 Tag 1	10	7 (70,0%)			168	7 (4,2%)	164
Zyklus 23 Tag 1	1	1 (100,0%)			168	1 (0,6%)	164

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-Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 21 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 7 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach im Zyklus 6 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VCd-Arm für 170 Studienteilnehmer (87,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (87,6 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.12.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

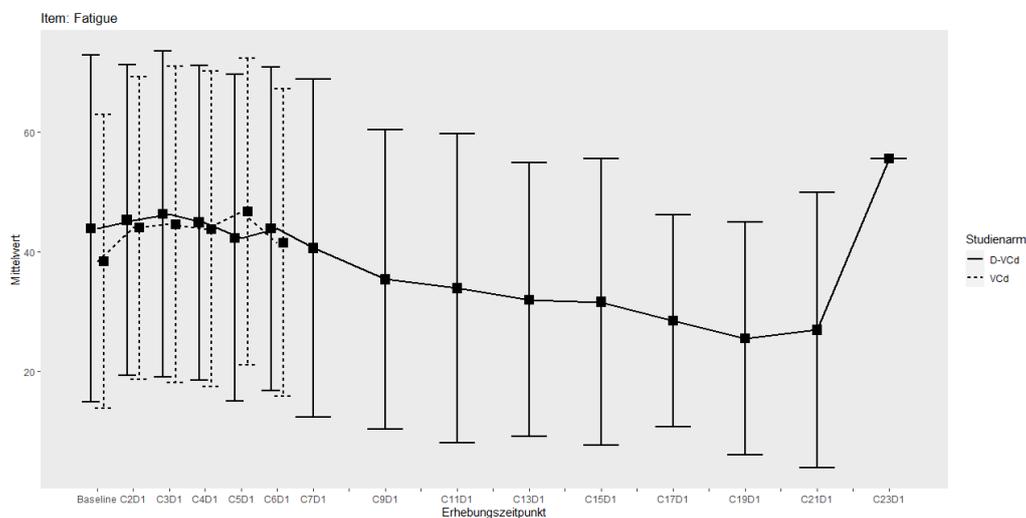
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	43,95	28,965	177	38,42	24,589
Zyklus 2 Tag 1	155	45,30	25,905	158	44,02	25,234
Zyklus 3 Tag 1	155	46,31	27,211	148	44,59	26,370
Zyklus 4 Tag 1	145	44,90	26,250	137	43,80	26,327
Zyklus 5 Tag 1	141	42,32	27,279	127	46,72	25,596
Zyklus 6 Tag 1	140	43,89	26,998	110	41,52	25,660
Zyklus 7 Tag 1	129	40,65	28,208			
Zyklus 9 Tag 1	107	35,41	25,038			
Zyklus 11 Tag 1	90	33,95	25,769			
Zyklus 13 Tag 1	67	32,01	22,847			
Zyklus 15 Tag 1	46	31,64	23,884			
Zyklus 17 Tag 1	37	28,53	17,673			
Zyklus 19 Tag 1	20	25,56	19,447			
Zyklus 21 Tag 1	7	26,98	23,002			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	55,56	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ10 (70).

In der Abbildung 4-38 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

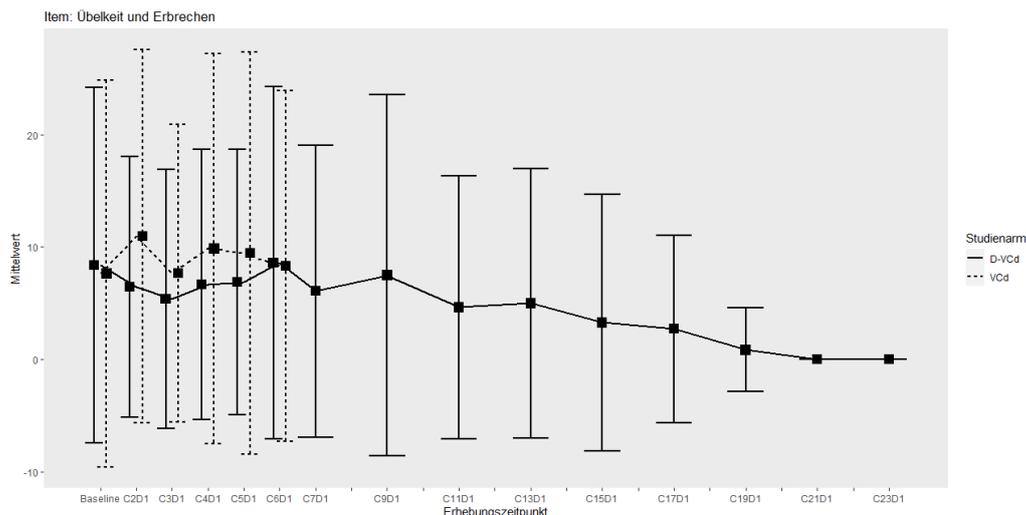
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ10 (70).

Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	8,38	15,838	177	7,63	17,222
Zyklus 2 Tag 1	155	6,45	11,614	158	10,97	16,589
Zyklus 3 Tag 1	155	5,38	11,543	148	7,66	13,239
Zyklus 4 Tag 1	145	6,67	12,012	137	9,85	17,334
Zyklus 5 Tag 1	141	6,86	11,797	127	9,45	17,890
Zyklus 6 Tag 1	140	8,57	15,676	110	8,33	15,600
Zyklus 7 Tag 1	129	6,07	13,000			
Zyklus 9 Tag 1	107	7,48	16,064			
Zyklus 11 Tag 1	90	4,63	11,726			
Zyklus 13 Tag 1	67	4,98	11,968			
Zyklus 15 Tag 1	46	3,26	11,450			
Zyklus 17 Tag 1	37	2,70	8,346			
Zyklus 19 Tag 1	20	0,83	3,727			
Zyklus 21 Tag 1	7	0	0			
Zyklus 23 Tag 1	1	0	NA			
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.						
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ07 (70).						

In der Abbildung 4-39 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ07 (70).

Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

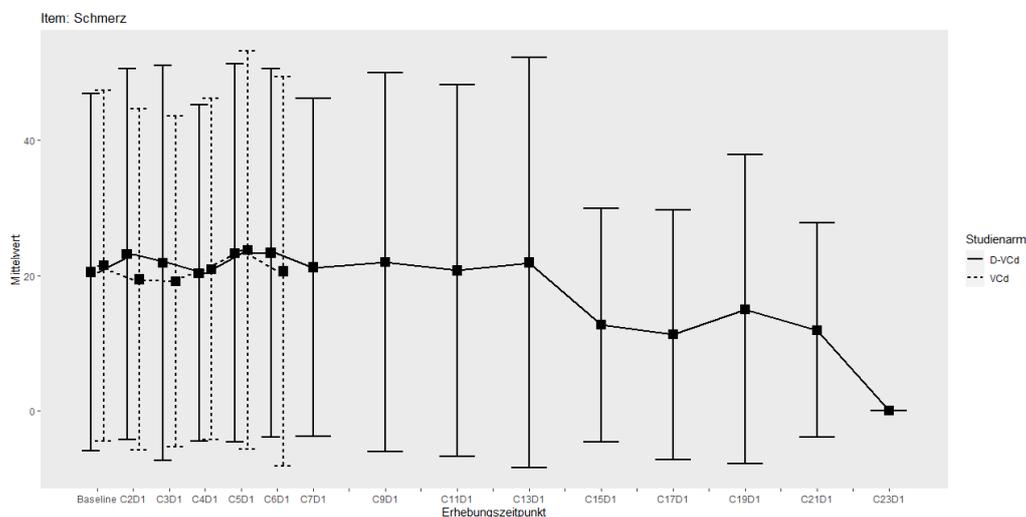
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	20,48	26,370	177	21,47	25,939
Zyklus 2 Tag 1	155	23,12	27,418	158	19,41	25,228
Zyklus 3 Tag 1	155	21,83	29,213	148	19,14	24,464
Zyklus 4 Tag 1	145	20,34	24,882	137	20,92	25,246
Zyklus 5 Tag 1	141	23,29	27,951	127	23,75	29,436
Zyklus 6 Tag 1	140	23,33	27,251	110	20,61	28,817
Zyklus 7 Tag 1	129	21,19	24,978			
Zyklus 9 Tag 1	107	21,96	28,001			
Zyklus 11 Tag 1	90	20,74	27,518			
Zyklus 13 Tag 1	67	21,89	30,319			
Zyklus 15 Tag 1	46	12,68	17,279			
Zyklus 17 Tag 1	37	11,26	18,448			
Zyklus 19 Tag 1	20	15,00	22,878			
Zyklus 21 Tag 1	7	11,90	15,853			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Schmerz</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	0	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ07 (70).

In der Abbildung 4-40 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ07 (70).

Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

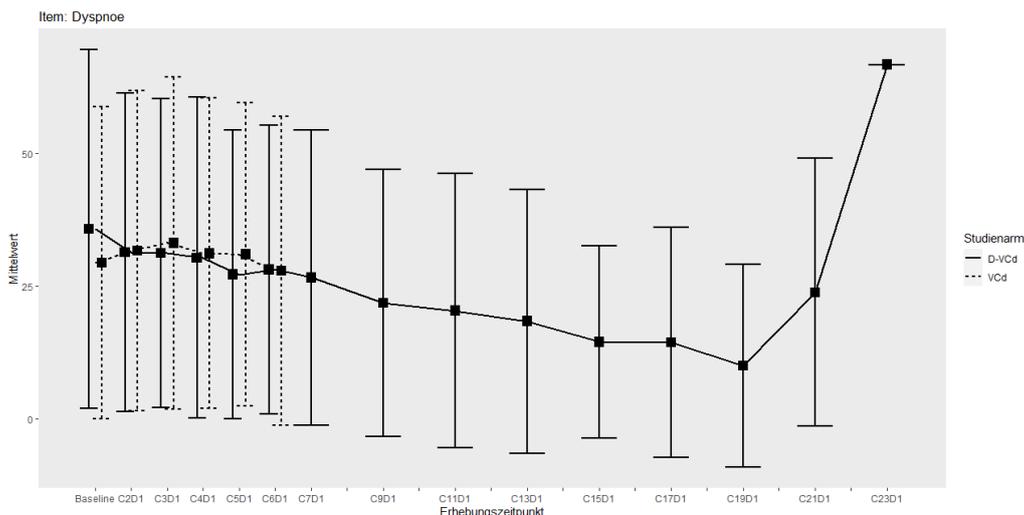
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	35,75	33,711	177	29,38	29,356
Zyklus 2 Tag 1	155	31,40	29,968	158	31,65	30,050
Zyklus 3 Tag 1	155	31,18	29,098	148	33,11	31,225
Zyklus 4 Tag 1	145	30,34	30,153	137	31,14	29,206
Zyklus 5 Tag 1	141	27,19	27,198	127	30,97	28,539
Zyklus 6 Tag 1	140	28,10	27,198	110	27,88	29,097
Zyklus 7 Tag 1	129	26,61	27,758			
Zyklus 9 Tag 1	107	21,81	25,121			
Zyklus 11 Tag 1	90	20,37	25,817			
Zyklus 13 Tag 1	67	18,41	24,811			
Zyklus 15 Tag 1	46	14,49	18,125			
Zyklus 17 Tag 1	37	14,41	21,575			
Zyklus 19 Tag 1	20	10,00	19,041			
Zyklus 21 Tag 1	7	23,81	25,198			
Zyklus 23 Tag 1	1	66,67	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

In der Abbildung 4-41 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

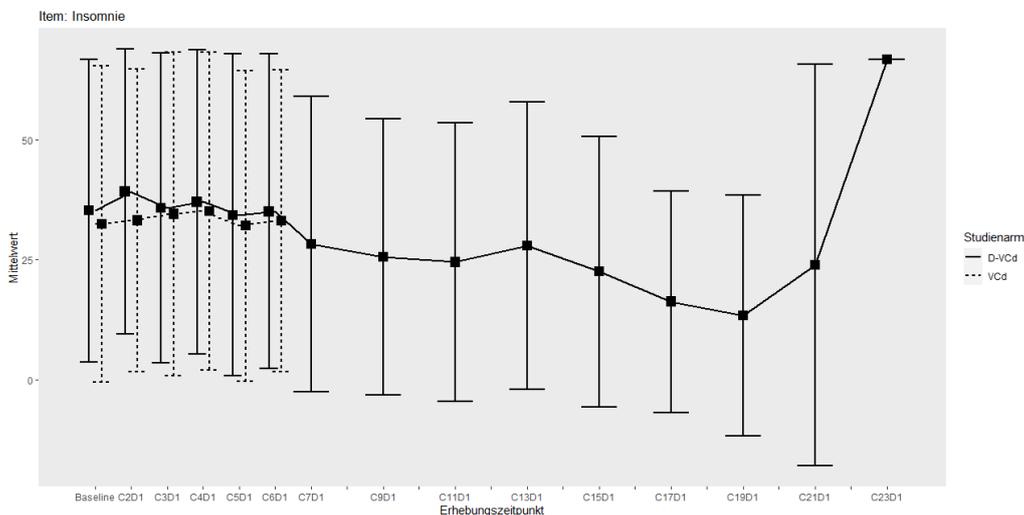
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	35,20	31,548	177	32,39	33,035
Zyklus 2 Tag 1	155	39,14	29,705	158	33,12	31,588
Zyklus 3 Tag 1	155	35,70	32,257	148	34,46	33,765
Zyklus 4 Tag 1	145	37,01	31,700	137	35,04	33,167
Zyklus 5 Tag 1	141	34,28	33,557	127	32,02	32,367
Zyklus 6 Tag 1	140	35,00	32,808	110	33,03	31,444
Zyklus 7 Tag 1	129	28,17	30,746			
Zyklus 9 Tag 1	107	25,55	28,806			
Zyklus 11 Tag 1	90	24,44	29,051			
Zyklus 13 Tag 1	67	27,86	29,925			
Zyklus 15 Tag 1	46	22,46	28,157			
Zyklus 17 Tag 1	37	16,22	23,069			
Zyklus 19 Tag 1	20	13,33	25,131			
Zyklus 21 Tag 1	7	23,81	41,786			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	66,67	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

In der Abbildung 4-42 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

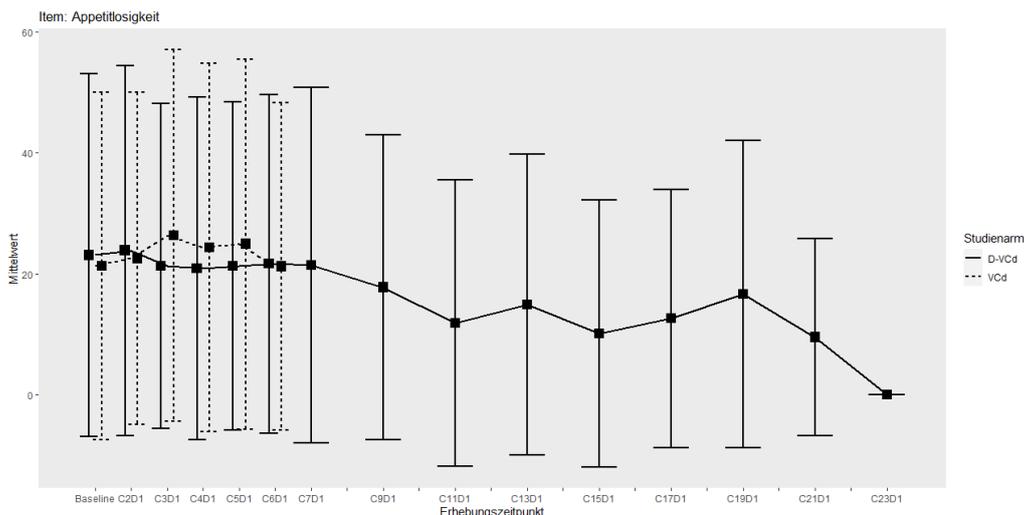
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	23,09	29,992	177	21,28	28,742
Zyklus 2 Tag 1	155	23,87	30,568	158	22,57	27,459
Zyklus 3 Tag 1	155	21,29	26,83	148	26,35	30,677
Zyklus 4 Tag 1	145	20,92	28,313	137	24,33	30,385
Zyklus 5 Tag 1	141	21,28	27,103	127	24,93	30,565
Zyklus 6 Tag 1	140	21,67	27,967	110	21,21	26,989
Zyklus 7 Tag 1	129	21,45	29,403			
Zyklus 9 Tag 1	107	17,76	25,211			
Zyklus 11 Tag 1	90	11,85	23,603			
Zyklus 13 Tag 1	67	14,93	24,811			
Zyklus 15 Tag 1	46	10,14	22,077			
Zyklus 17 Tag 1	37	12,61	21,302			
Zyklus 19 Tag 1	20	16,67	25,363			
Zyklus 21 Tag 1	7	9,52	16,265			
Zyklus 23 Tag 1	1	0	NA			
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.						
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).						

In der Abbildung 4-43 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

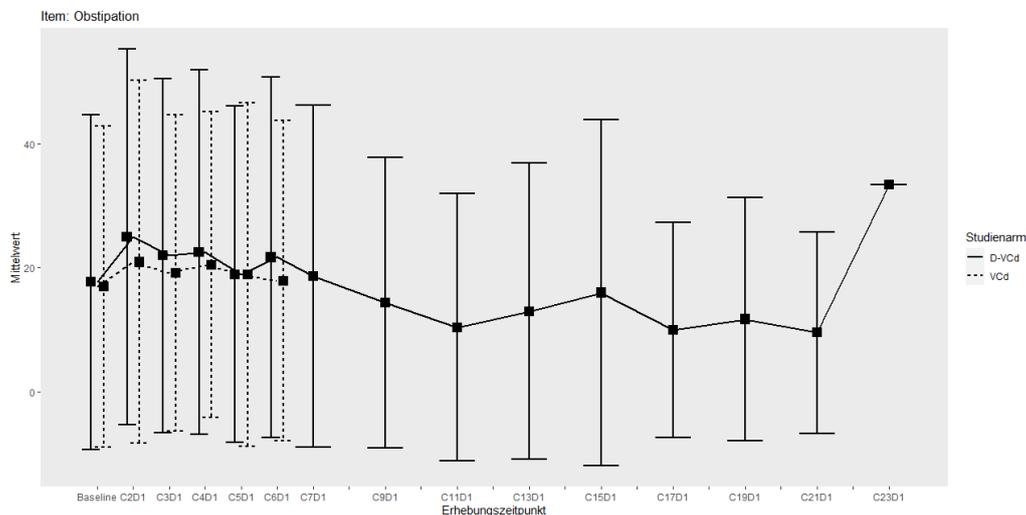
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	17,69	26,976	177	16,95	25,898
Zyklus 2 Tag 1	155	24,95	30,293	158	20,89	29,259
Zyklus 3 Tag 1	155	21,94	28,538	148	19,14	25,523
Zyklus 4 Tag 1	145	22,53	29,366	137	20,44	24,670
Zyklus 5 Tag 1	141	18,91	27,111	127	18,90	27,727
Zyklus 6 Tag 1	140	21,67	29,088	110	17,88	25,811
Zyklus 7 Tag 1	129	18,60	27,609			
Zyklus 9 Tag 1	107	14,33	23,397			
Zyklus 11 Tag 1	90	10,37	21,576			
Zyklus 13 Tag 1	67	12,94	23,893			
Zyklus 15 Tag 1	46	15,94	27,879			
Zyklus 17 Tag 1	37	9,91	17,329			
Zyklus 19 Tag 1	20	11,67	19,571			
Zyklus 21 Tag 1	7	9,52	16,265			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	33,33	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

In der Abbildung 4-44 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

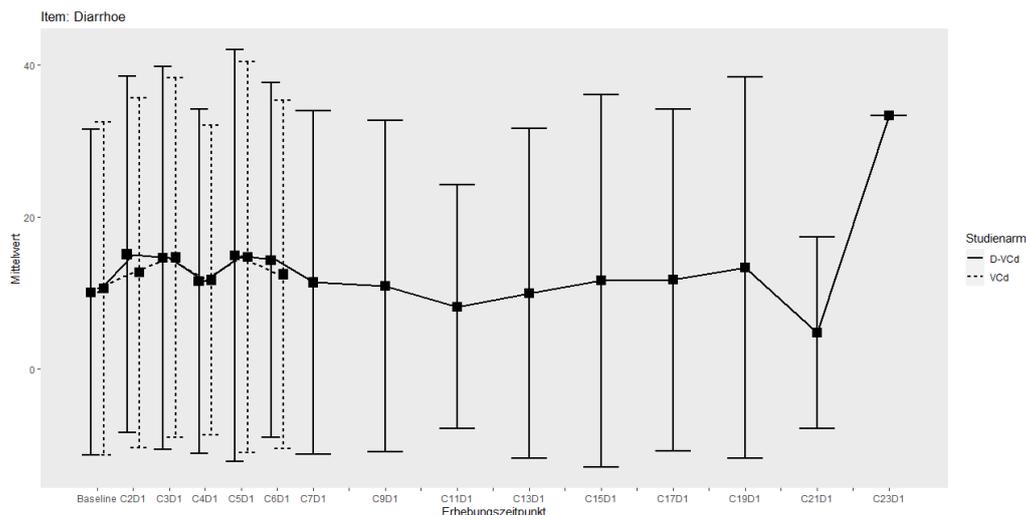
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	10,06	21,450	177	10,55	21,945
Zyklus 2 Tag 1	155	15,05	23,476	158	12,66	23,072
Zyklus 3 Tag 1	155	14,62	25,222	148	14,64	23,722
Zyklus 4 Tag 1	145	11,49	22,696	137	11,68	20,449
Zyklus 5 Tag 1	141	14,89	27,146	127	14,70	25,770
Zyklus 6 Tag 1	140	14,29	23,363	110	12,42	22,961
Zyklus 7 Tag 1	129	11,37	22,629			
Zyklus 9 Tag 1	107	10,90	21,851			
Zyklus 11 Tag 1	90	8,15	16,045			
Zyklus 13 Tag 1	67	9,95	21,723			
Zyklus 15 Tag 1	46	11,59	24,563			
Zyklus 17 Tag 1	37	11,71	22,521			
Zyklus 19 Tag 1	20	13,33	25,131			
Zyklus 21 Tag 1	7	4,76	12,599			
Zyklus 23 Tag 1	1	33,33	NA			
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.						
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).						

In der Abbildung 4-45 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

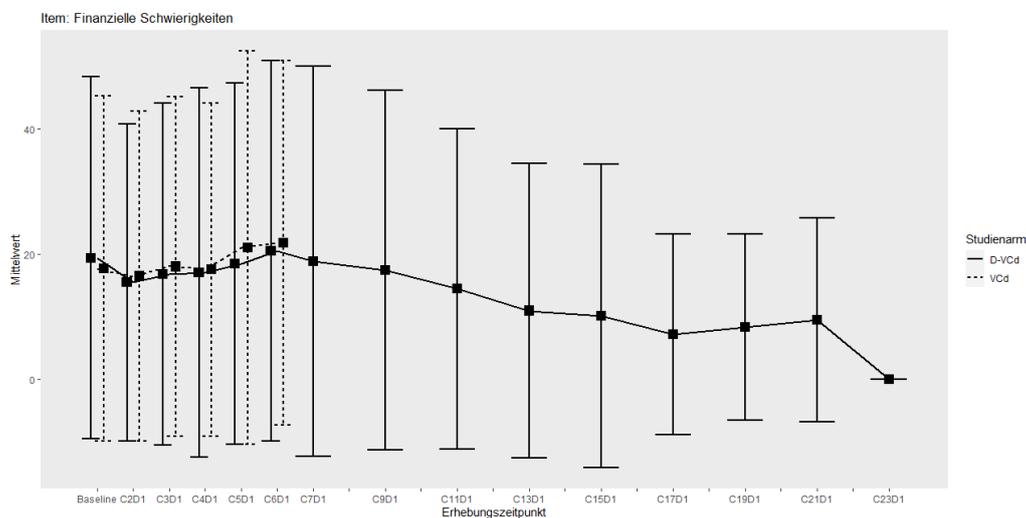
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	19,37	28,876	177	17,70	27,533
Zyklus 2 Tag 1	155	15,48	25,277	158	16,46	26,267
Zyklus 3 Tag 1	155	16,77	27,227	148	18,02	27,043
Zyklus 4 Tag 1	145	17,01	29,428	137	17,52	26,532
Zyklus 5 Tag 1	141	18,44	28,847	127	21,00	31,372
Zyklus 6 Tag 1	140	20,48	30,342	110	21,82	29,065
Zyklus 7 Tag 1	129	18,86	31,137			
Zyklus 9 Tag 1	107	17,45	28,720			
Zyklus 11 Tag 1	90	14,44	25,504			
Zyklus 13 Tag 1	67	10,95	23,490			
Zyklus 15 Tag 1	46	10,14	24,211			
Zyklus 17 Tag 1	37	7,21	15,977			
Zyklus 19 Tag 1	20	8,33	14,809			
Zyklus 21 Tag 1	7	9,52	16,265			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	0	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

In der Abbildung 4-46 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

Abbildung 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.12.2 Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen**Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte**Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	117/195 (60,0%)	2,92 [2,00; 3,94]	92/193 (47,7%)	4,73 [3,25; 8,38]	1,64 [1,09; 2,45] p=0,0162	1,25 [1,04; 1,51] p=0,0173	12,20% [2,30%; 22,00%] p=0,0154	1,31 [0,99; 1,74] p=0,0562
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2117	1,27 [0,87; 1,85] p=0,2137	5,20% [-3,00%; 13,40%] p=0,2113	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2922
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	75/195 (38,5%)	NA [4,89; NA]	71/193 (36,8%)	17,35 [4,96; NA]	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7801	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7805	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7801	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9765
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	83/195 (42,6%)	9,69 [4,14; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,12; 2,63] p=0,0137	1,38 [1,07; 1,79] p=0,0143	11,80% [2,60%; 21,10%] p=0,0125	1,42 [1,02; 1,99] p=0,0392
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte								

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ANDROMEDA	87/195 (44,6%)	9,20 [4,70; 14,82]	67/193 (34,7%)	17,35 [6,74; NA]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0507	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0547	9,60% [-0,10%; 19,30%] p=0,0516	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2627
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	54/193 (28,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,20 [0,78; 1,85] p=0,4046	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4055	3,90% [-5,30%; 13,00%] p=0,4060	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5910
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	55/195 (28,2%)	NA [NA; NA]	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6132	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6140	2,30% [-6,50%; 11,10%] p=0,6131	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8792
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	35/195 (17,9%)	NA [NA; NA]	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4321	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4315	3,00% [-4,40%; 10,40%] p=0,4301	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4950
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,82; 2,15] p=0,2540	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2547	4,80% [-3,40%; 13,00%] p=0,2517	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3904

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 117 Ereignisse (60,0 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (47,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,09; 2,45]; p=0,0162), das Relative Risiko (RR=1,25 [1,04; 1,51]; p=0,0173) und die Risikodifferenz (RD=12,20% [2,30%; 22,00%]; p=0,0154) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,92 Monate im Behandlungsarm und 4,73 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [0,99; 1,74]; p=0,0562).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (24,6 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (19,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,82; 1,94]; p=0,2922).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 75 Ereignisse (38,5 %) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (36,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,72; 1,38]; p=0,9765).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,72 [1,12; 2,63]; p=0,0137), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,07; 1,79]; p=0,0143) und die Risikodifferenz (RD=11,80% [2,60%; 21,10%]; p=0,0125) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,69 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 87 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (34,7 %). 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 9,20 Monate im Behandlungsarm und 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,87; 1,67]; p=0,2627).

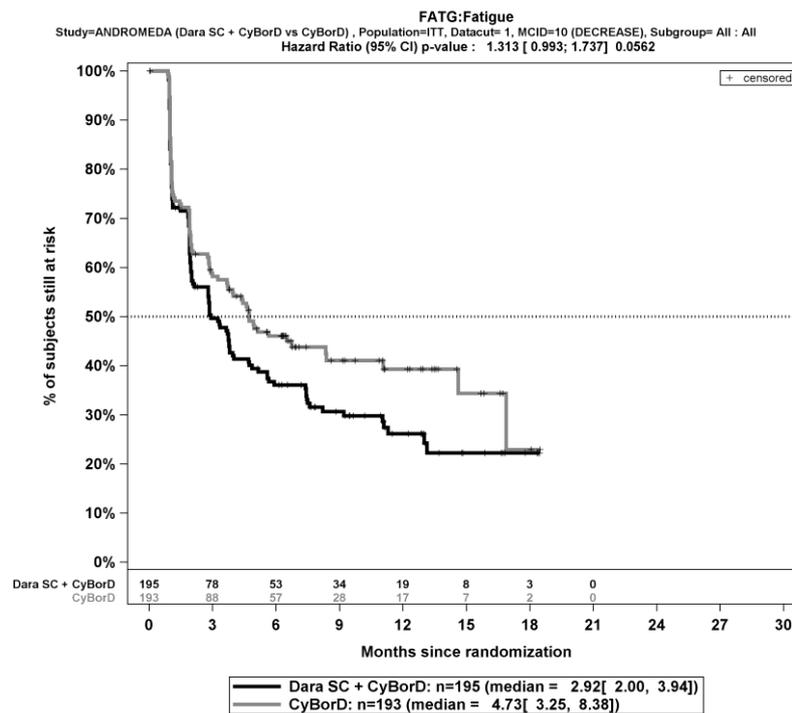
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 62 Ereignisse (31,8 %) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (28,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,77; 1,60]; p=0,5910).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 55 Ereignisse (28,2 %) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (25,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,66; 1,43]; p=0,8792).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 35 Ereignisse (17,9 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (15,0 %). 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=1,19 [0,72; 1,95]; p=0,4950).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (24,6 %) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (19,7 %). 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=1,21 [0,79; 1,85]; p=0,3904).

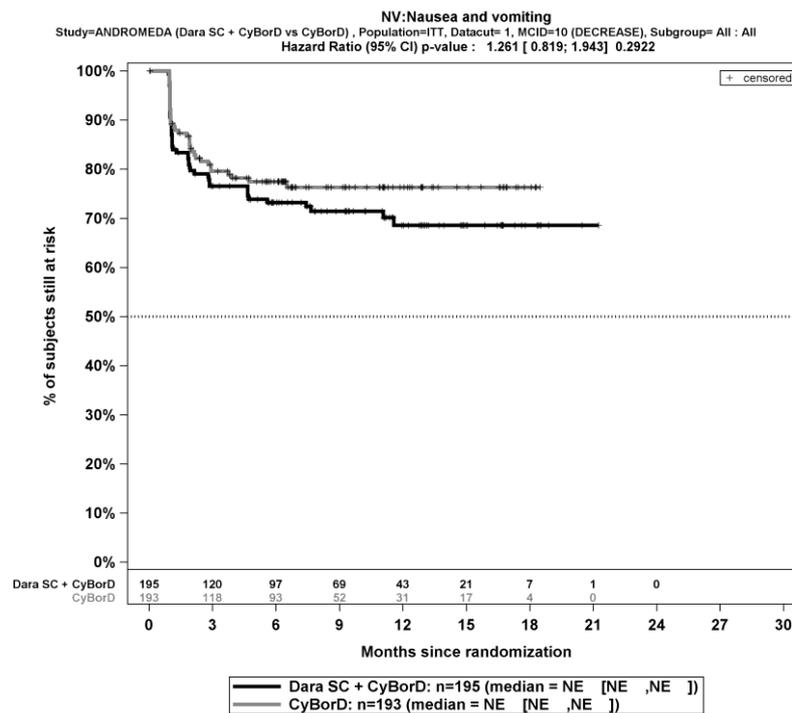
Die Abbildung 4-47, die Abbildung 4-48, die Abbildung 4-49, die Abbildung 4-50, die Abbildung 4-51, die Abbildung 4-52, die Abbildung 4-53, die Abbildung 4-54 und die Abbildung 4-55 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

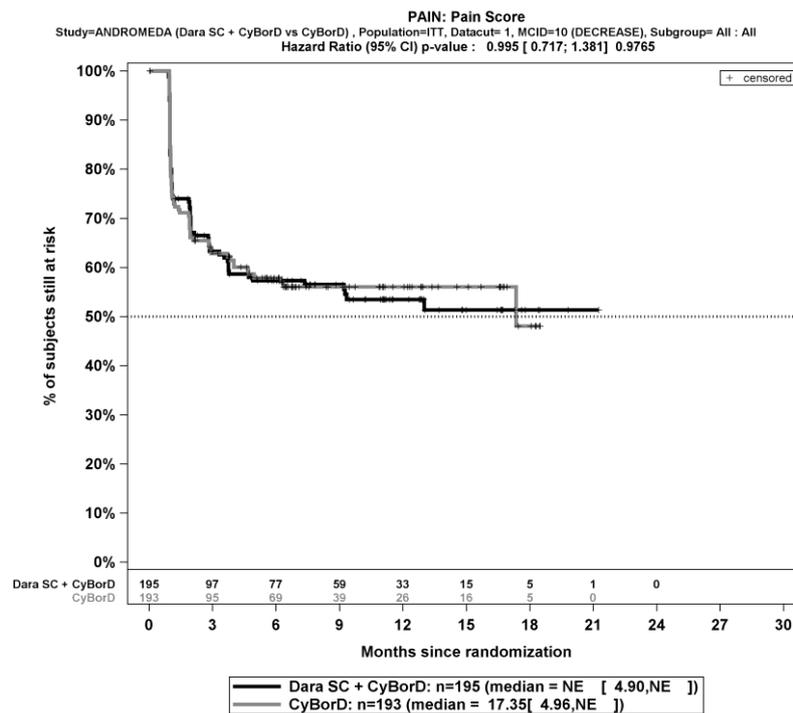
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

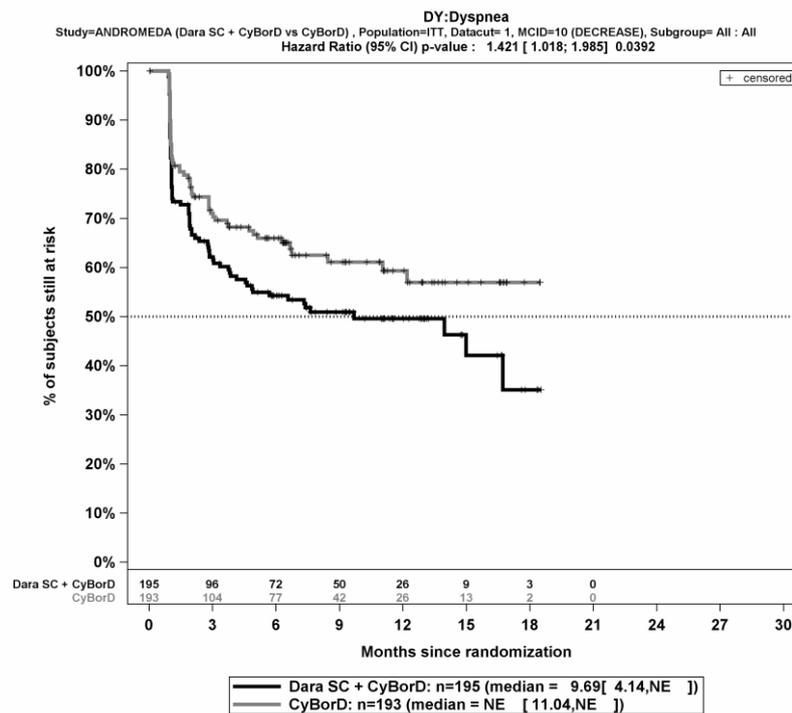
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

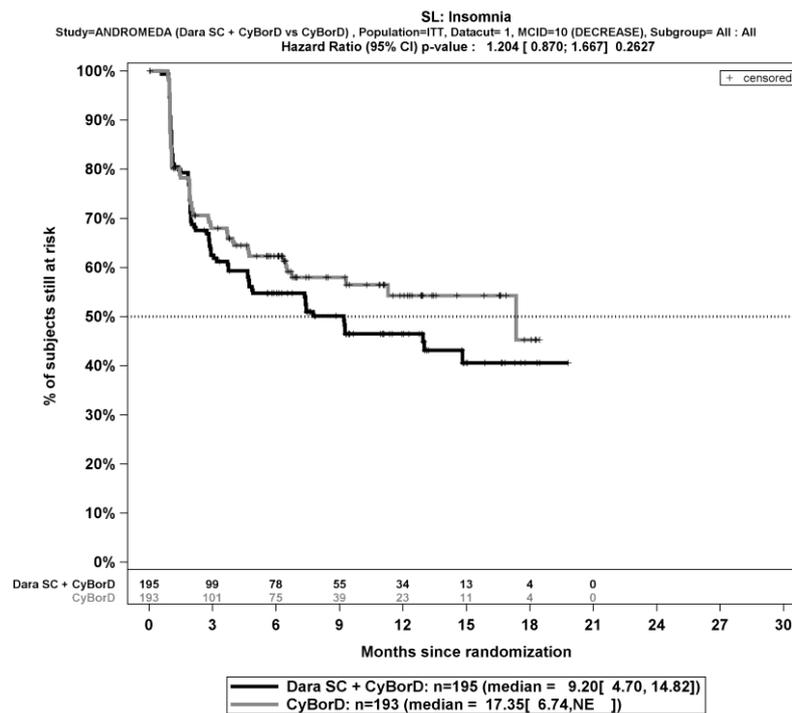
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerzverbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

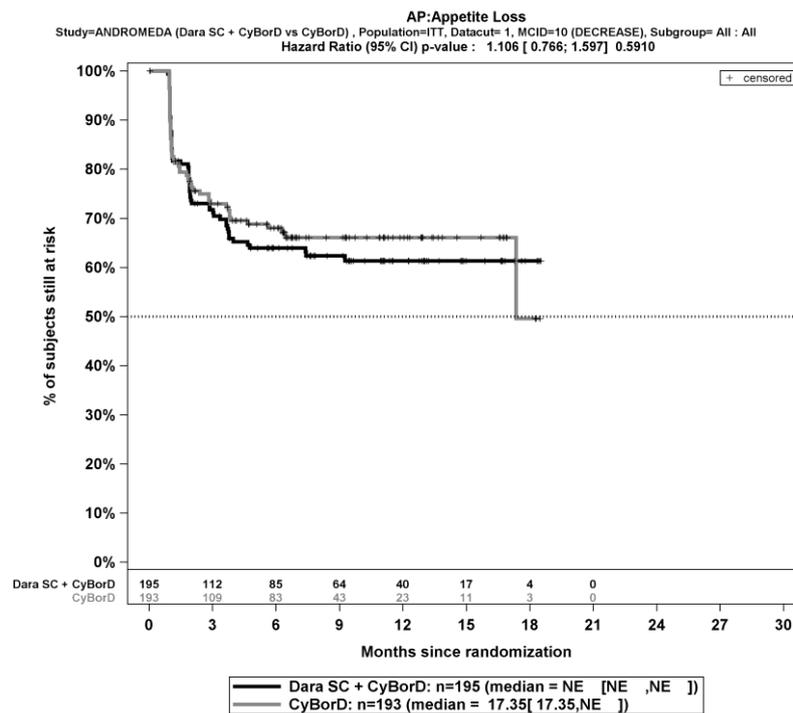
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

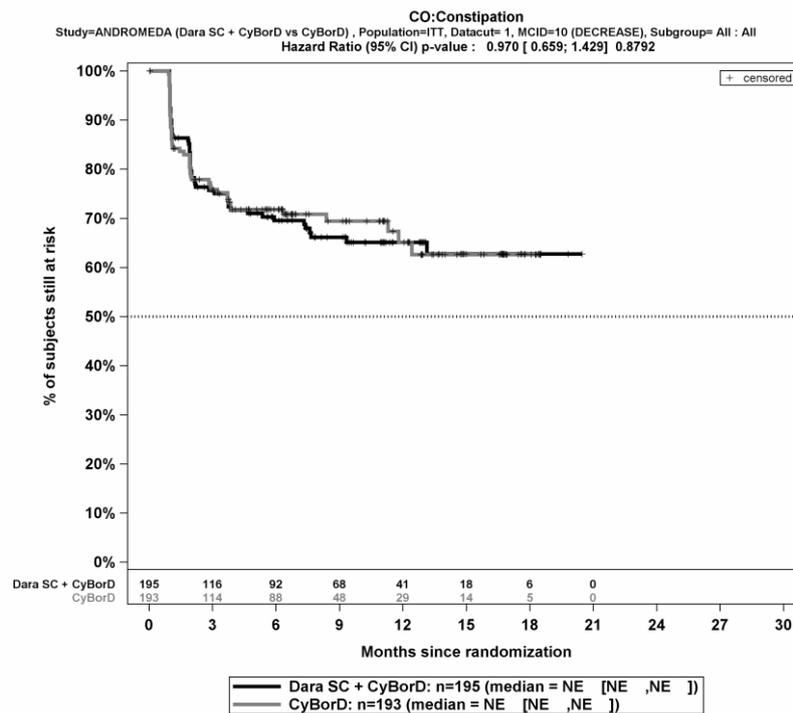
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

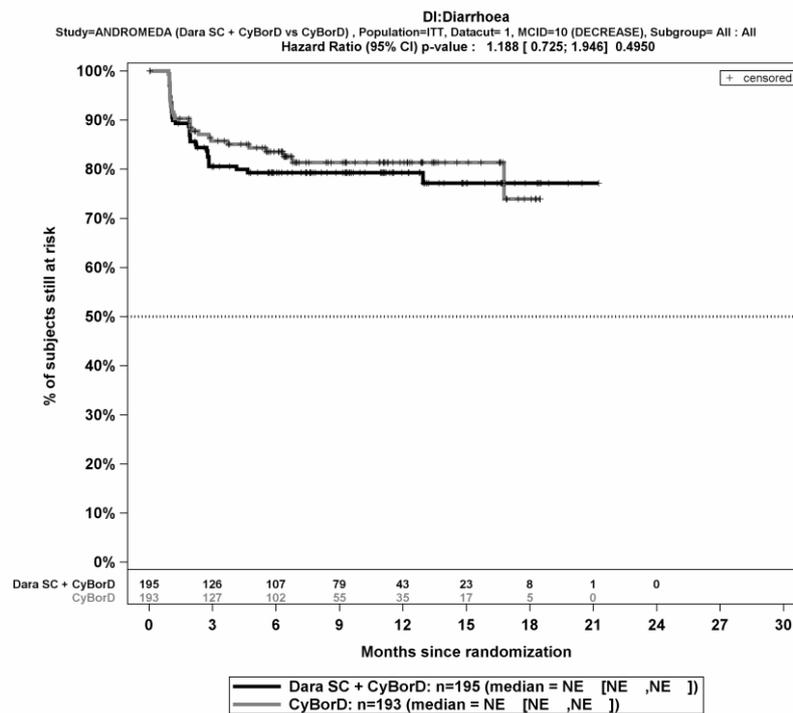
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

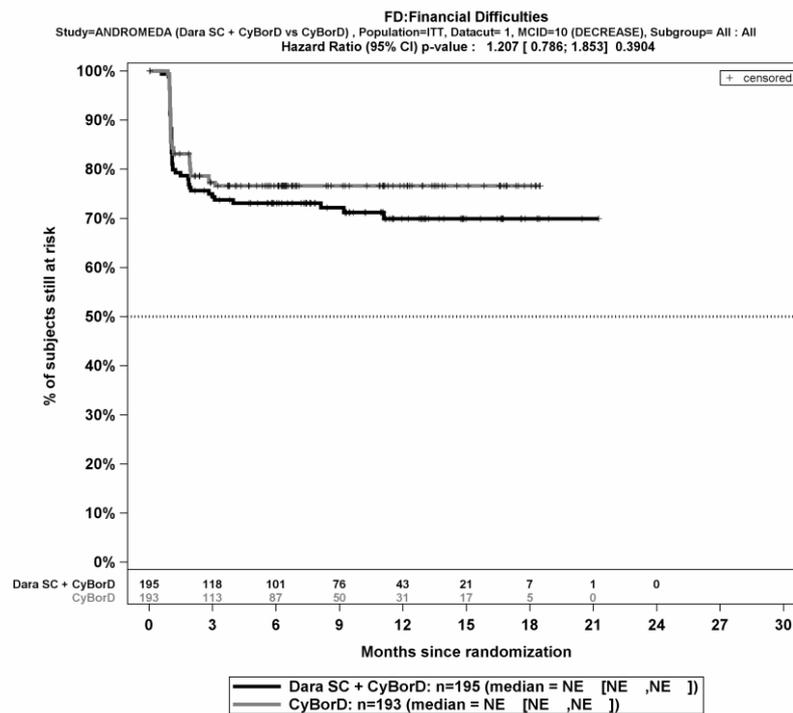
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 PunkteTabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	116/195 (59,5%)	2,14 [1,91; 3,71]	132/193 (68,4%)	1,94 [1,91; 2,76]	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0763	0,87 [0,76; 1,01] p=0,0738	-8,60% [-17,90%; 0,80%] p=0,0719	0,78 [0,60; 1,00] p=0,0535
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	70/195 (35,9%)	NA [7,82; NA]	80/193 (41,5%)	8,21 [4,67; NA]	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2682	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2761	-5,50% [-15,40%; 4,40%] p=0,2735	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0757
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	107/195 (54,9%)	4,14 [2,83; 6,54]	103/193 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7219	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7207	1,80% [-8,10%; 11,70%] p=0,7207	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9261
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; -5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	94/195 (48,2%)	4,60 [2,86; 17,58]	94/193 (48,7%)	3,84 [2,89; 6,50]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9541	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9550	-0,30% [-10,50%; 9,90%] p=0,9551	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9337

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	86/195 (44,1%)	6,50 [4,14; NA]	96/193 (49,7%)	4,99 [3,71; 6,47]	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2932	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2956	-5,30% [-15,30%; 4,60%] p=0,2932	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3482
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	85/195 (43,6%)	12,26 [3,88; NA]	88/19 (45,6%)	4,86 [3,25; 14,88]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6948	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6946	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6951	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5272
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	86/195 (44,1%)	7,46 [4,67; NA]	88/193 (45,6%)	6,24 [3,81; 12,22]	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7523	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7540	-1,60% [-11,60%; 8,40%] p=0,7538	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4537
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	56/1954 (28,7%)	NA [15,08; NA]	64/193 (33,2%)	NA [11,83; NA]	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3560	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3540	-4,40% [-13,60%; 4,80%] p=0,3520	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3274

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 116 Ereignisse (59,5 %) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (68,4 %). 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 2,14 Monate im Behandlungsarm und 1,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,60; 1,00]; p=0,0535).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 70 Ereignisse (35,9 %) und im Kontrollarm 80 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 wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,54; 1,03]; p=0,0757).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 107 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (53,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,14 Monate im Behandlungsarm und 3,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,77; 1,34]; p=0,9261).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 71 Ereignisse (36,4 %) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (51,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,54 [0,36; 0,81]; p=0,0030), das Relative Risiko (RR=0,71 [0,56; 0,89]; p=0,0035) und die Risikodifferenz (RD=-14,80% [-24,50%; -5,10%]; p=0,0027) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,26 Monate im Behandlungsarm und 3,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 94 Ereignisse (48,2 %) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (48,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,60 Monate im Behandlungsarm und 3,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,76; 1,35]; p=0,9337).

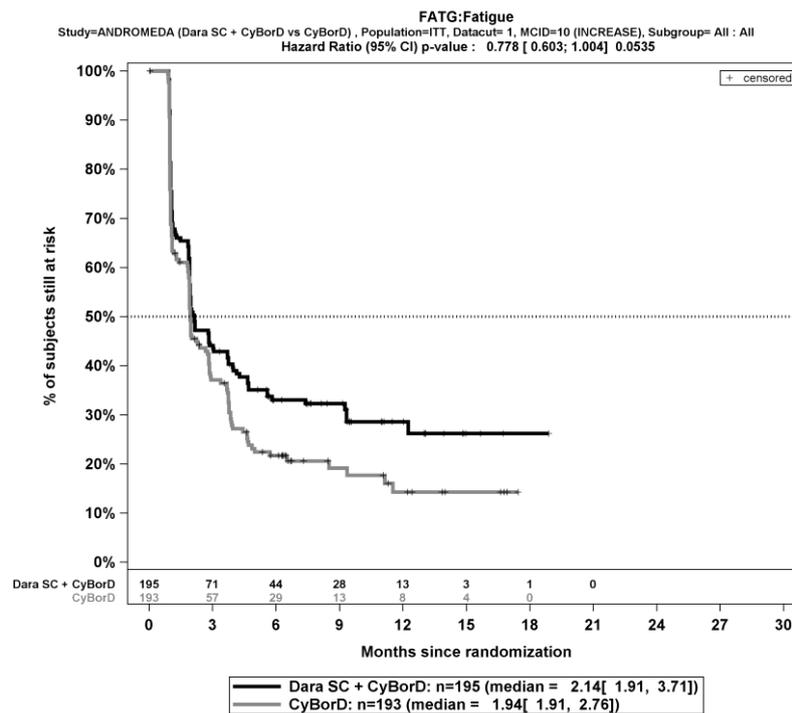
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 86 Ereignisse (44,1 %) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (49,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,50 Monate im Behandlungsarm und 4,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,65; 1,17]; p=0,3482).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 85 Ereignisse (43,6 %) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (45,6 %). 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 12,26 Monate im Behandlungsarm und 4,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,67; 1,23]; p=0,5272).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 86 Ereignisse (44,1 %) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (45,6 %). 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 7,46 Monate im Behandlungsarm und 6,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,66; 1,21]; p=0,4537).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 56 Ereignisse (28,7%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (33,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,58; 1,20]; p=0,3274).

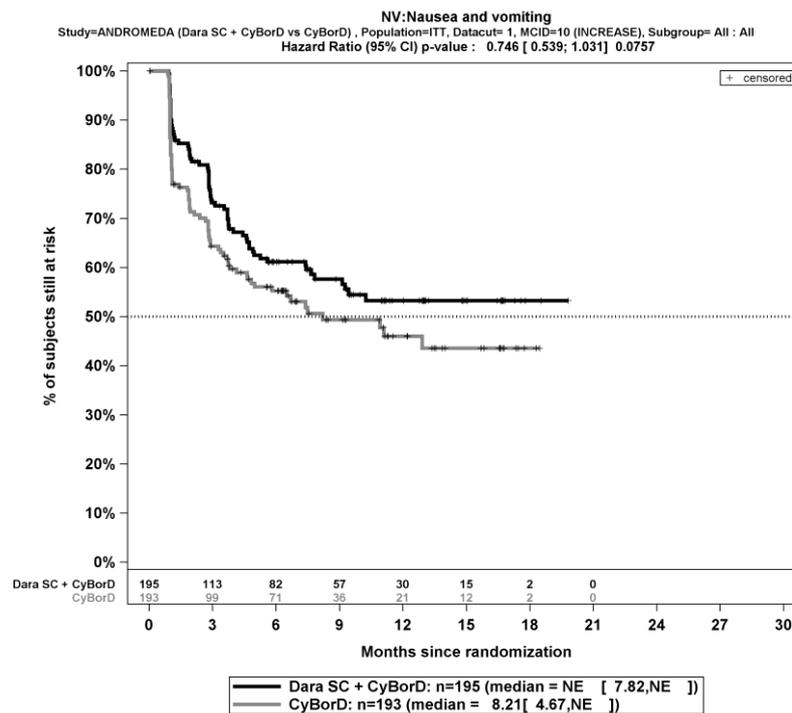
Die Abbildung 4-56, die Abbildung 4-57, die Abbildung 4-58, die Abbildung 4-59, die Abbildung 4-60, die Abbildung 4-61, die Abbildung 4-62, die Abbildung 4-63 und die Abbildung 4-64 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

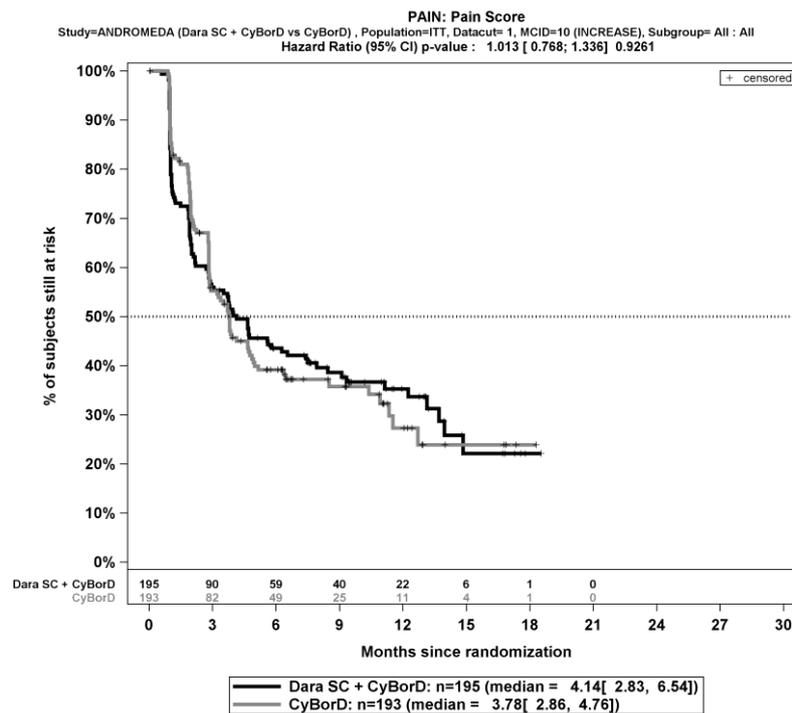
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

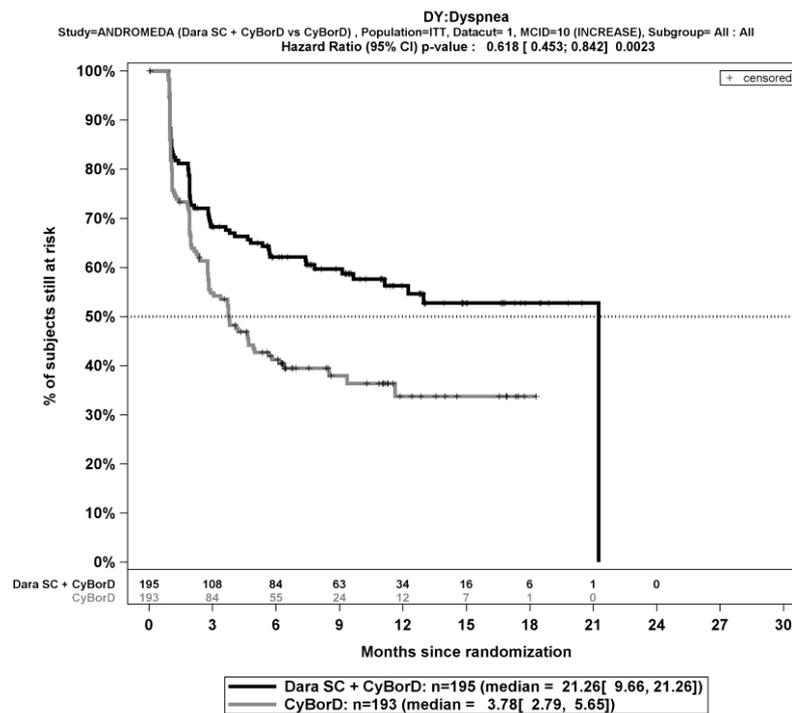
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

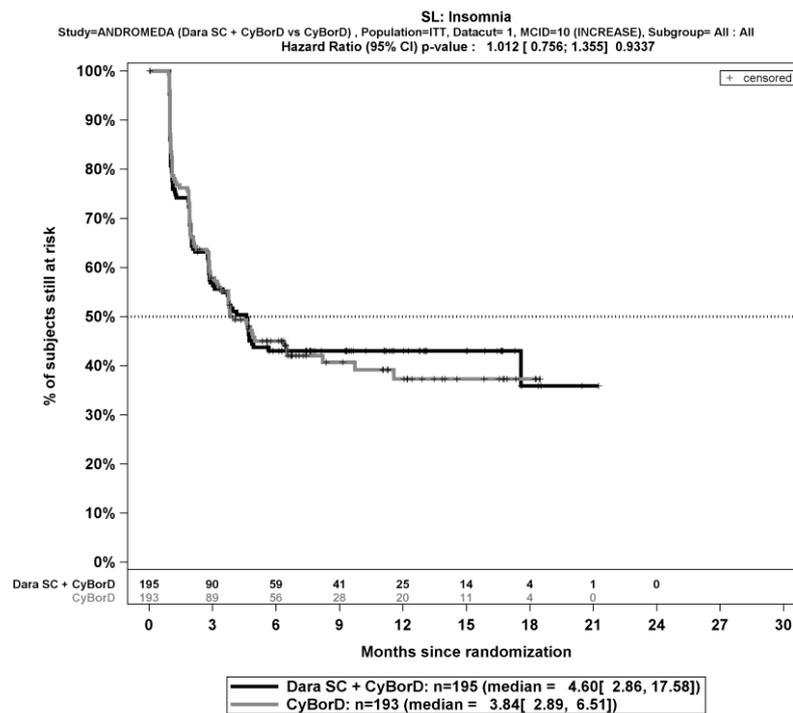
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

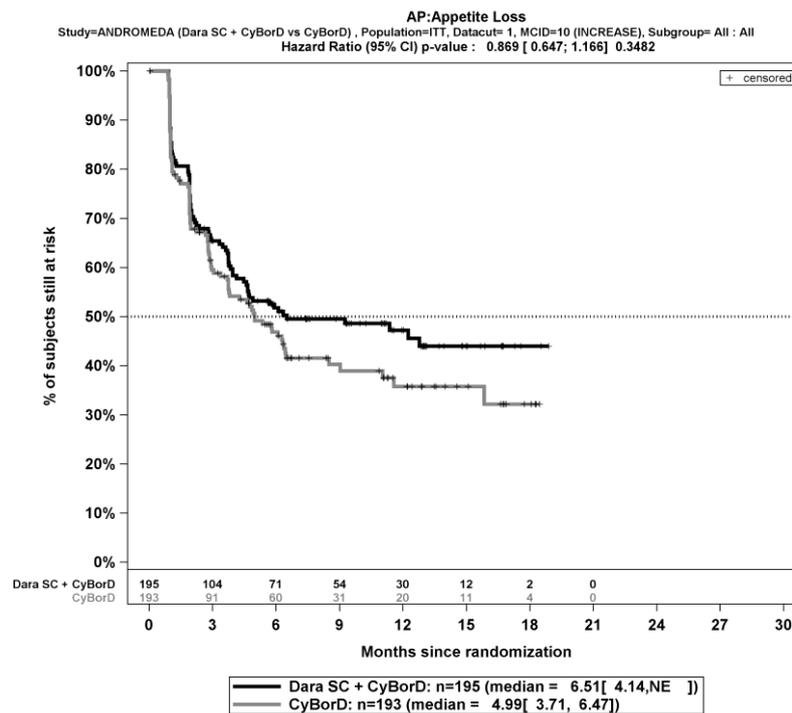
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

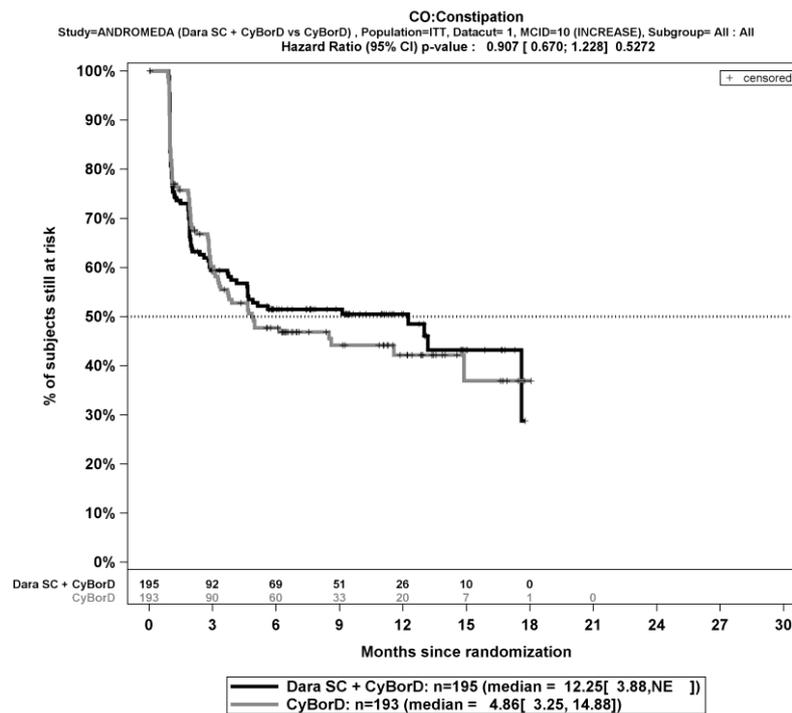
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

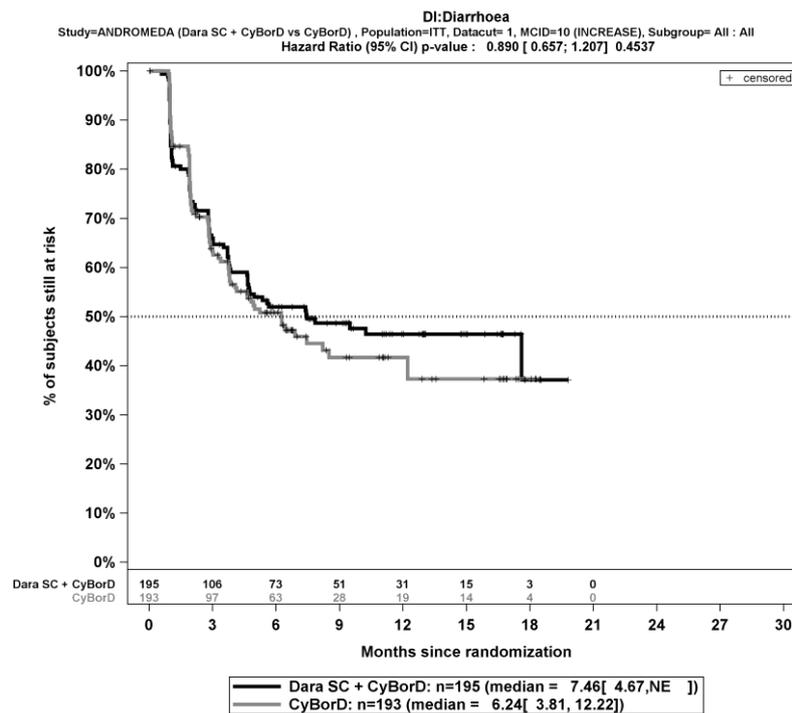
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

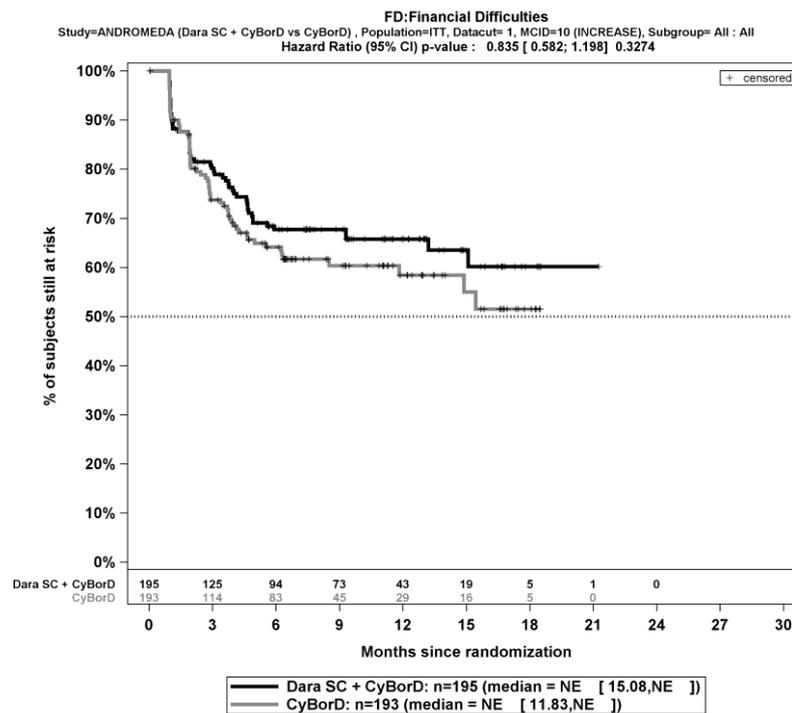
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-79: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	85/195 (43,6%)	9,30 [5,55; 13,01]	62/193 (32,1%)	NA [8,44; NA]	1,63 [1,07; 2,48] p=0,0219	1,34 [1,04; 1,74] p=0,0242	11,10% [1,60%; 20,60%] p=0,0215	1,39 [0,99; 1,93] p=0,0535
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2117	1,27 [0,87; 1,85] p=0,2137	5,20% [-3,00%; 13,40%] p=0,2113	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2922
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	75/195 (38,5%)	NA [4,89; NA]	71/193 (36,8%)	17,35 [4,96; NA]	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7801	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7805	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7801	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9765
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	83/195 (42,6%)	9,69 [4,14; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,12; 2,63] p=0,0137	1,38 [1,07; 1,79] p=0,0143	11,80% [2,60%; 21,10%] p=0,0125	1,42 [1,02; 1,99] p=0,0392
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	87/195 (44,6%)	9,20 [4,70; 14,82]	67/193 (34,7%)	17,35 [6,74; NA]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0507	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0547	9,60% [-0,10%; 19,30%] p=0,0516	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2627

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	54/193 (28,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,20 [0,78; 1,85] p=0,4046	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4055	3,90% [-5,30%; 13,00%] p=0,4060	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5910
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	55/195 (28,2%)	NA [NA; NA]	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6132	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6140	2,30% [-6,50%; 11,10%] p=0,6131	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8792
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	35/195 (17,9%)	NA [NA; NA]	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4321	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4315	3,00% [-4,40%; 10,40%] p=0,4301	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4950
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,82; 2,15] p=0,2540	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2547	4,80% [-3,40%; 13,00%] p=0,2517	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3904

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 85 Ereignisse (43,6 %) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (32,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,07; 2,48]; p=0,0219), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,04; 1,74]; p=0,0242) und die Risikodifferenz (RD=11,10% [1,60%; 20,60%]; p=0,0215) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,30 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,99; 1,93]; p=0,0535).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (24,6 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (19,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,82; 1,94]; p=0,2922).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 75 Ereignisse (38,5 %) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (36,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,72; 1,38]; p=0,9765).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,72 [1,12; 2,63]; p=0,0137), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,07; 1,79]; p=0,0143) und die Risikodifferenz (RD=11,80% [2,60%; 21,10%]; p=0,0125) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,69 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 87 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (34,7 %). 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 9,20 Monate im Behandlungsarm und 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,87; 1,67]; p=0,2627).

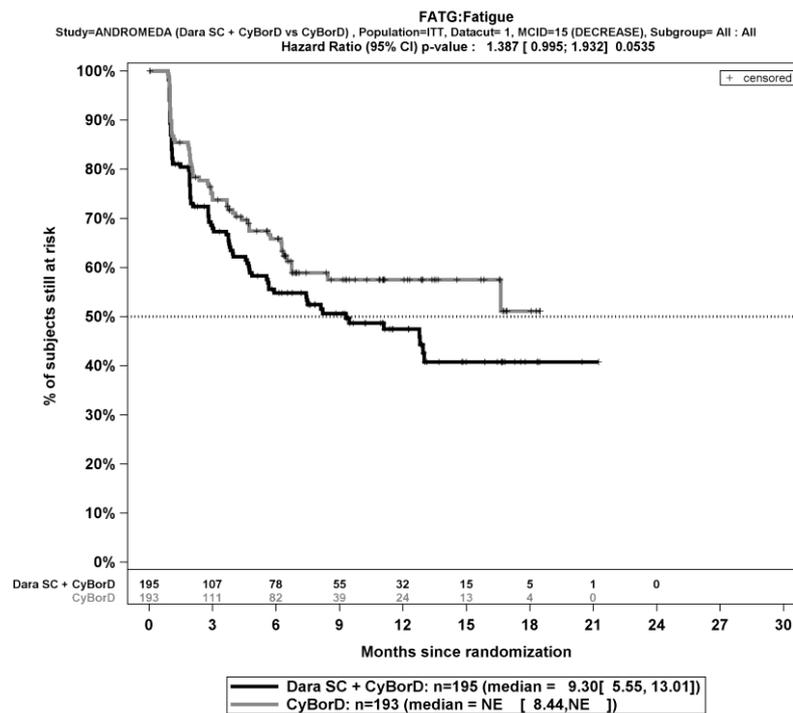
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 62 Ereignisse (31,8 %) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (28,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,77; 1,60]; p=0,5910).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 55 Ereignisse (28,2%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (25,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,66; 1,43]; p=0,8792).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 35 Ereignisse (17,9 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (15,0 %). 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=1,19 [0,72; 1,95]; p=0,4950).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (24,6 %) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (19,7 %). 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=1,21 [0,79; 1,85]; p=0,3904).

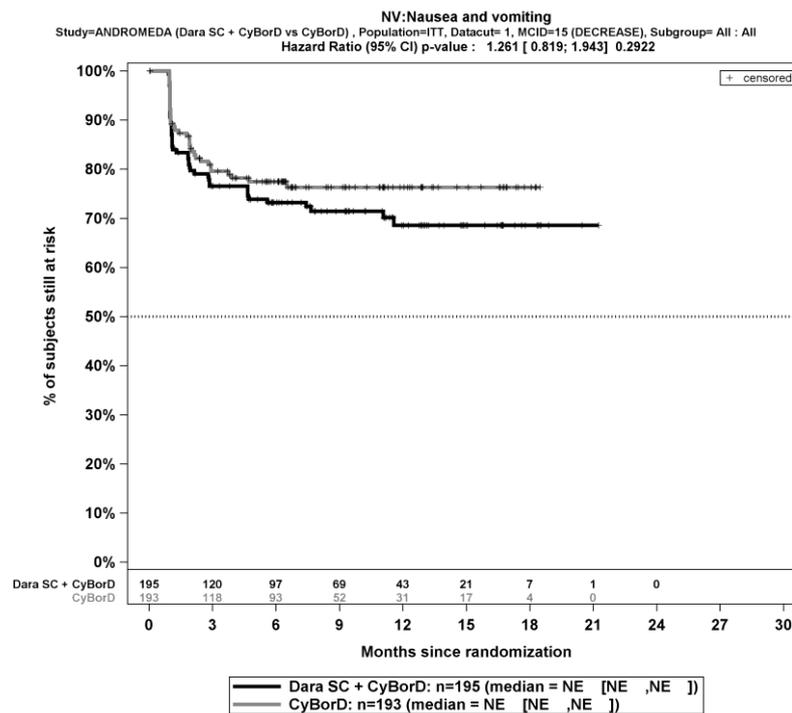
Die Abbildung 4-65, die Abbildung 4-66, die Abbildung 4-67, die Abbildung 4-68, die Abbildung 4-69, die Abbildung 4-70, die Abbildung 4-71, die Abbildung 4-72 und die Abbildung 4-73 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

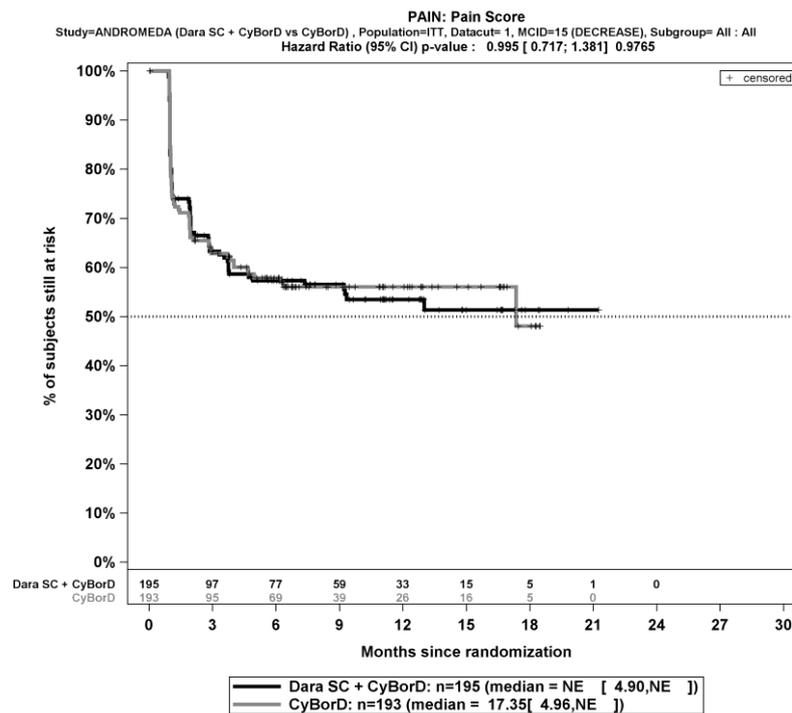
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

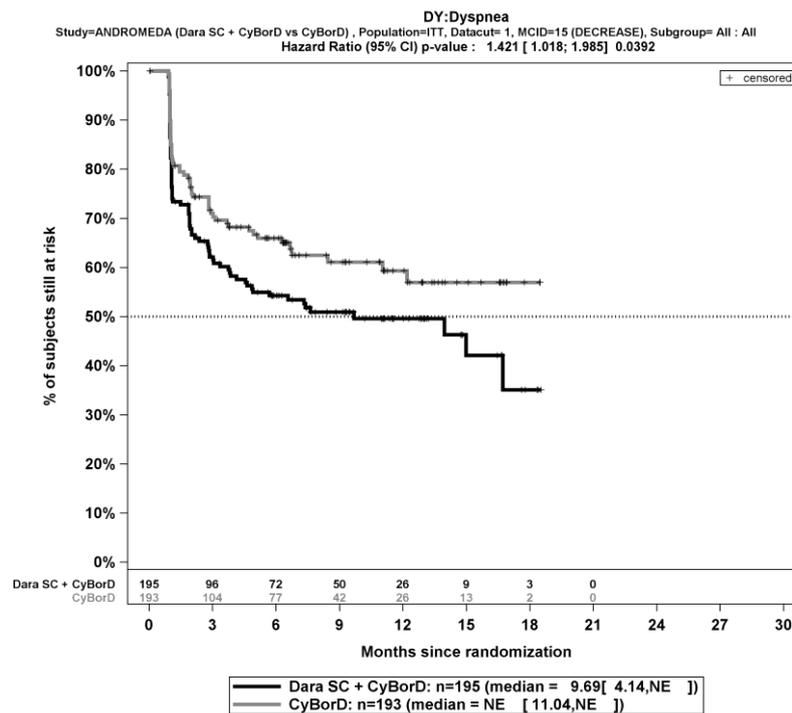
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

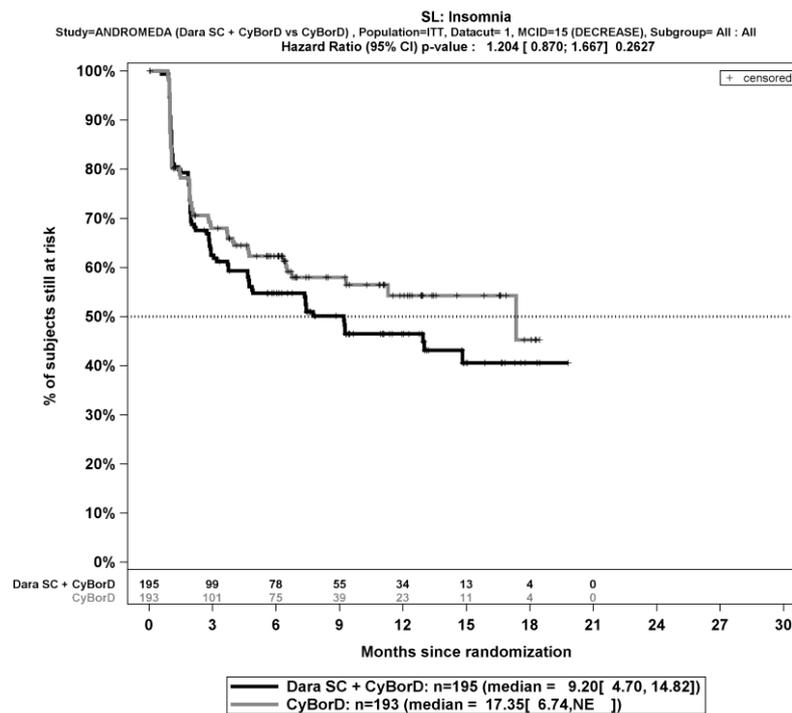
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerzverbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

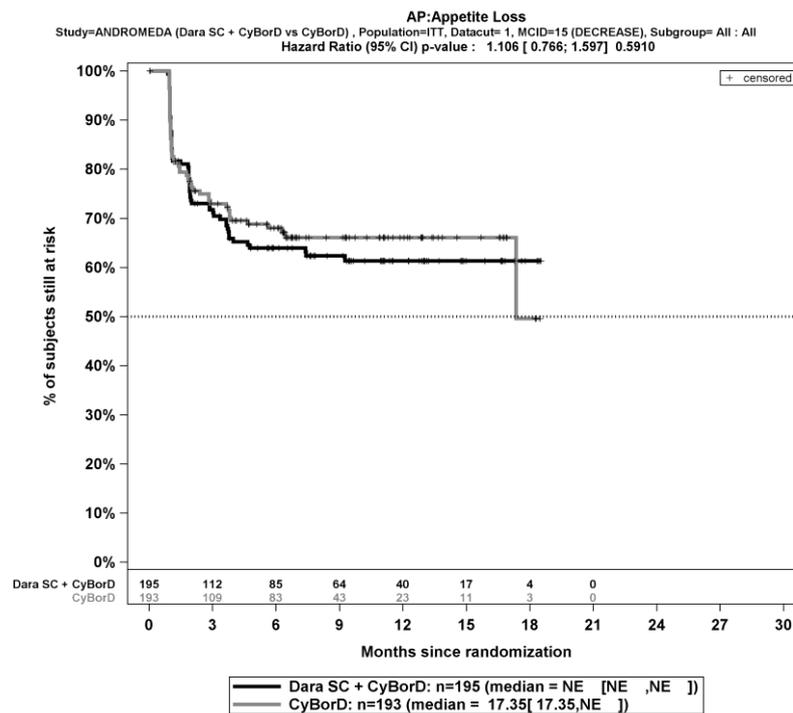
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

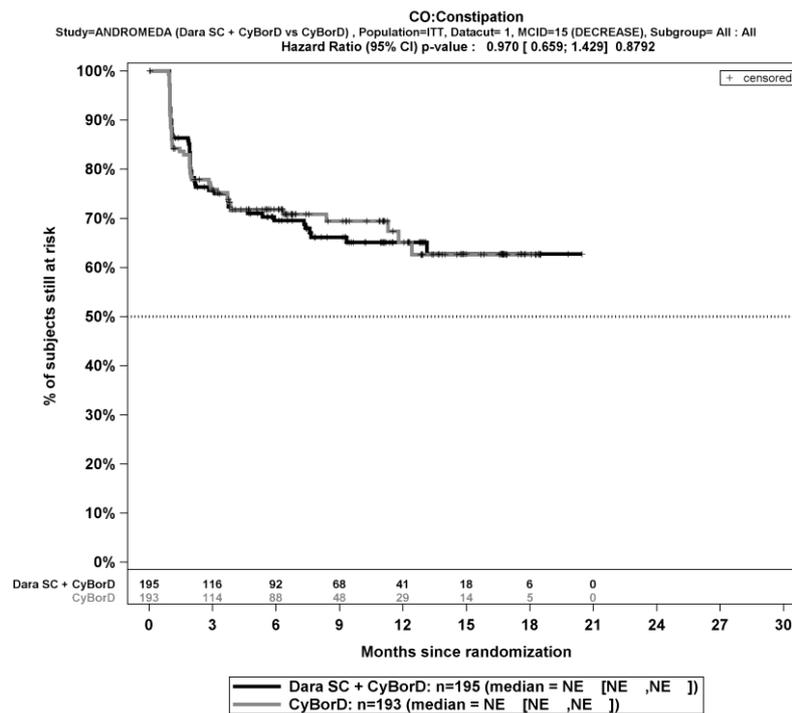
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

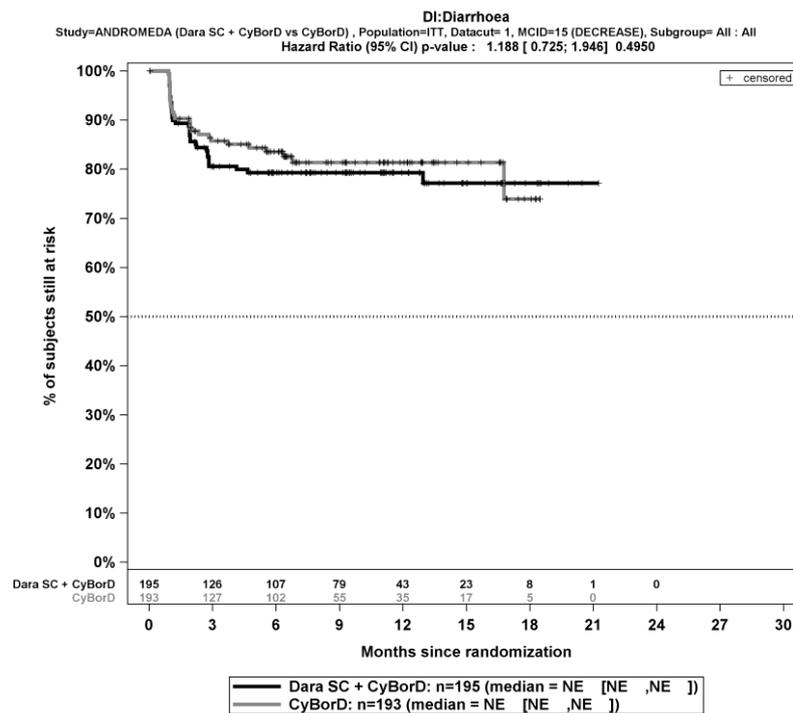
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

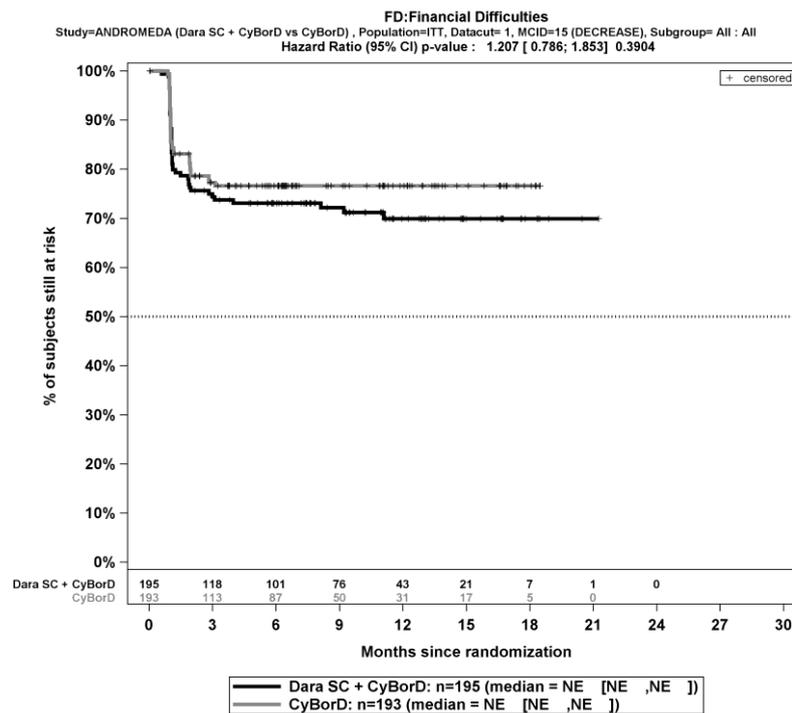
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-80: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	84/195 (43,1%)	8,84 [3,75; NA]	102/193 (52,8%)	3,75 [2,86; 4,76]	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0640	0,82 [0,67; 1,01] p=0,0635	-9,30% [-19,00%; 0,40%] p=0,0613	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0907
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	70/195 (35,9%)	NA [7,82; NA]	80/193 (41,5%)	8,21 [4,67; NA]	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2682	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2761	-5,50% [-15,40%; 4,40%] p=0,2735	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0757
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	107/195 (54,9%)	4,14 [2,83; 6,54]	103/193 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7219	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7207	1,80% [-8,10%; 11,70%] p=0,7207	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9261
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; -5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	94/195 (48,2%)	4,60 [2,86; 17,58]	94/193 (48,7%)	3,84 [2,89; 6,50]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9541	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9550	-0,30% [-10,50%; 9,90%] p=0,9551	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9337

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	86/195 (44,1%)	6,50 [4,14; NA]	96/193 (49,7%)	4,99 [3,71; 6,47]	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2932	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2956	-5,30% [-15,30%; 4,60%] p=0,2932	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3482
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	85/195 (43,6%)	12,26 [3,88; NA]	88/193 (45,6%)	4,86 [3,25; 14,88]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6948	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6946	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6951	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5272
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	86/195 (44,1%)	7,46 [4,67; NA]	88/193 (45,6%)	6,24 [3,81; 12,22]	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7523	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7540	-1,60% [-11,60%; 8,40%] p=0,7538	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4537
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	56/195 (28,7%)	NA [15,08; NA]	64/193 (33,2%)	NA [11,83; NA]	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3560	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3540	-4,40% [-13,60%; 4,80%] p=0,3520	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3274

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 102 Ereignisse (52,8 %). 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 8,84 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,58; 1,04]; p=0,0907).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (35,9 %) und im Kontrollarm 80 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 wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,54; 1,03]; p=0,0757).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (53,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,14 Monate im Behandlungsarm und 3,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,77; 1,34]; p=0,9261).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (36,4 %) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (51,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,54 [0,36; 0,81]; p=0,0030), das Relative Risiko (RR=0,71 [0,56; 0,89]; p=0,0035) und die Risikodifferenz (RD=-14,80% [-24,50%; -5,10%]; p=0,0027) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,26 Monate im Behandlungsarm und 3,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (48,2 %) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (48,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,60 Monate im Behandlungsarm und 3,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,76; 1,35]; p=0,9337).

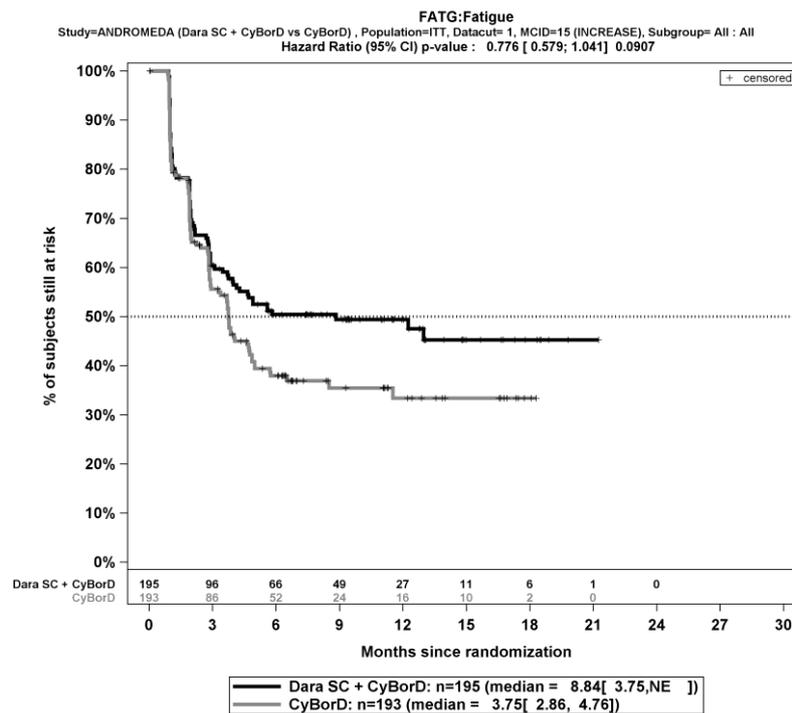
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 86 Ereignisse (44,1 %) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (49,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,50 Monate im Behandlungsarm und 4,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,65; 1,17]; p=0,3482).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 85 Ereignisse (43,6 %) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (45,6 %). 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 12,26 Monate im Behandlungsarm und 4,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,67; 1,23]; p=0,5272).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 86 Ereignisse (44,1 %) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (45,6 %). 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 7,46 Monate im Behandlungsarm und 6,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,66; 1,21]; p=0,4537).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 56 Ereignisse (28,7%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (33,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,58; 1,20]; p=0,3274).

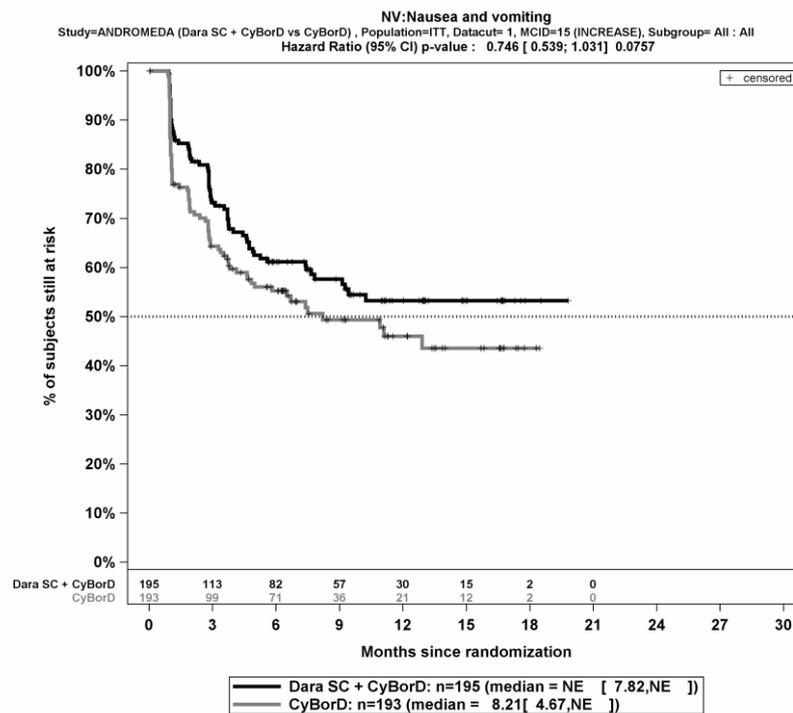
Die Abbildung 4-74, die Abbildung 4-75, die Abbildung 4-76, die Abbildung 4-77, die Abbildung 4-78, die Abbildung 4-79, die Abbildung 4-80, die Abbildung 4-81 und die Abbildung 4-82 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

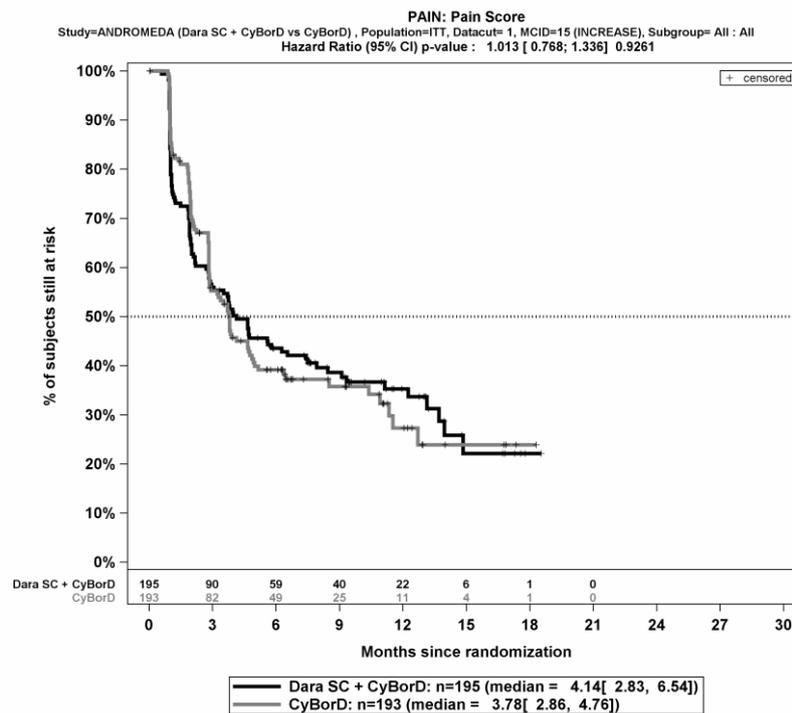
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

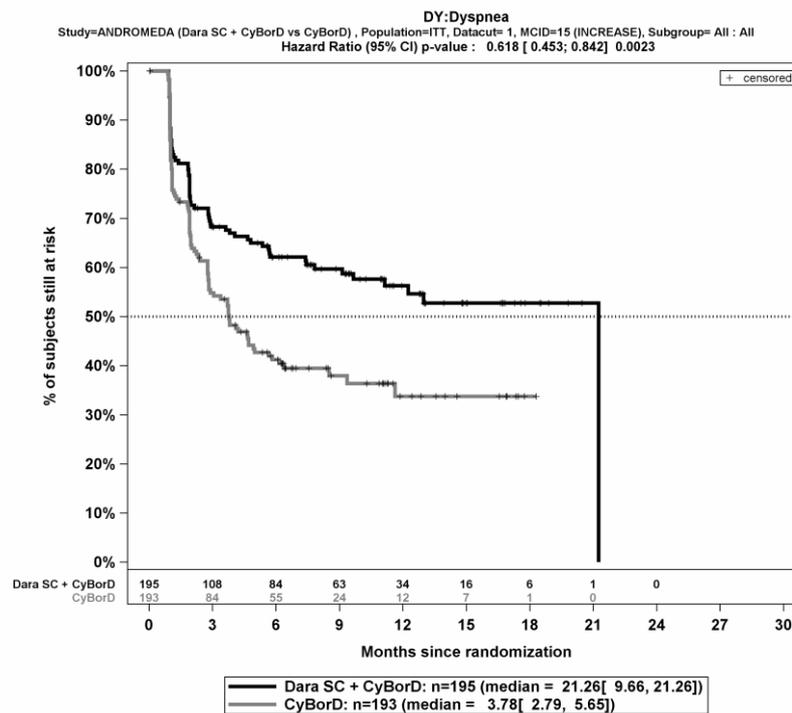
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

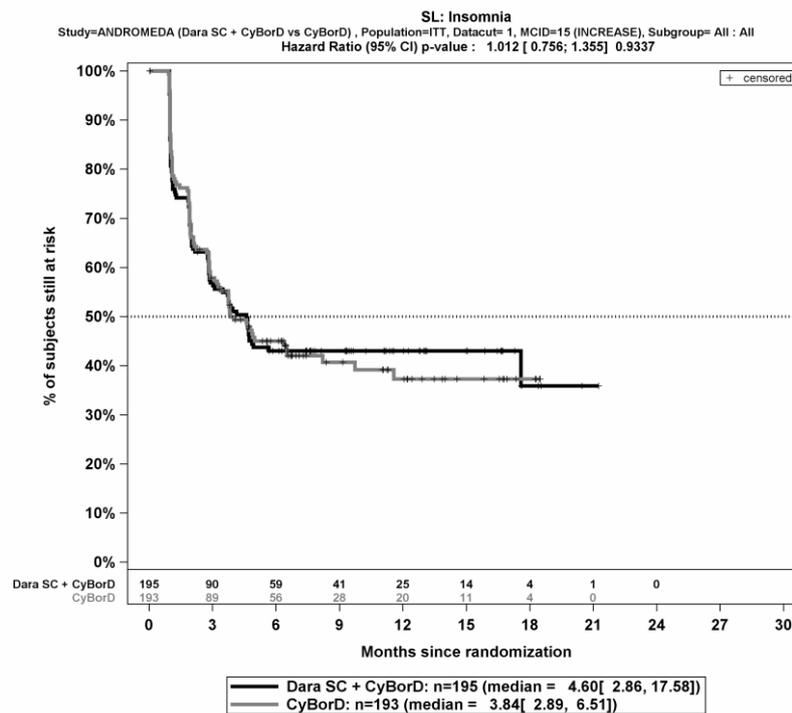
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

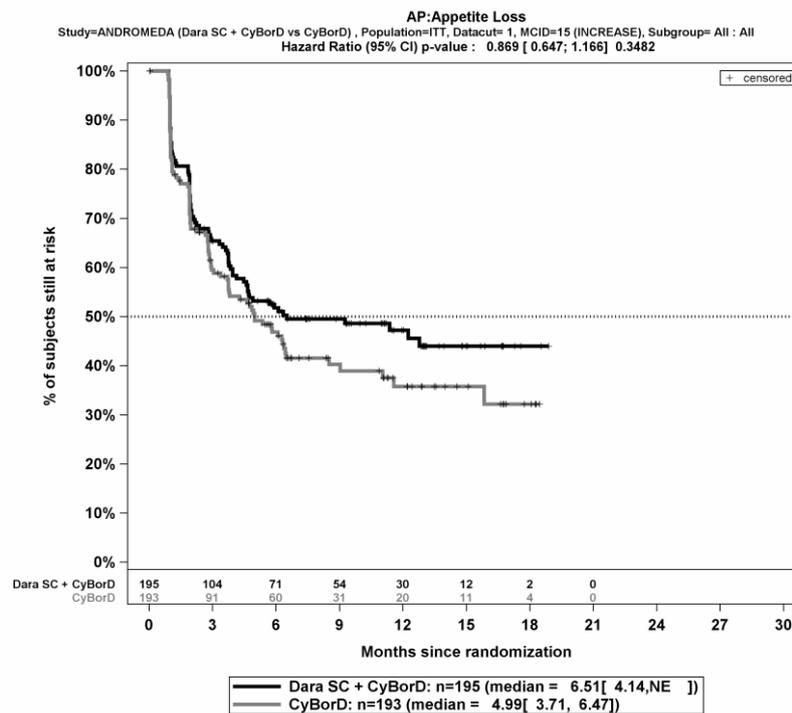
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

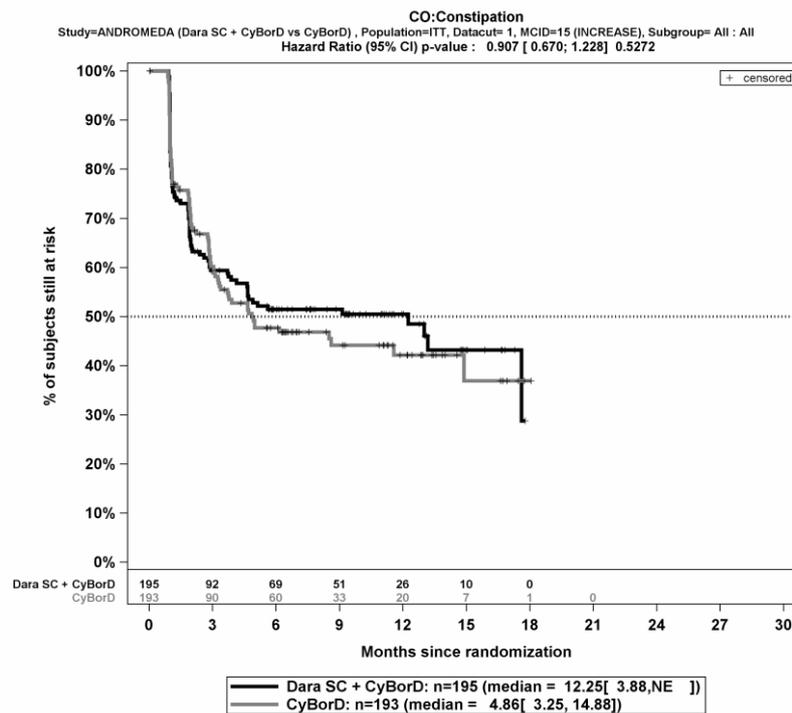
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

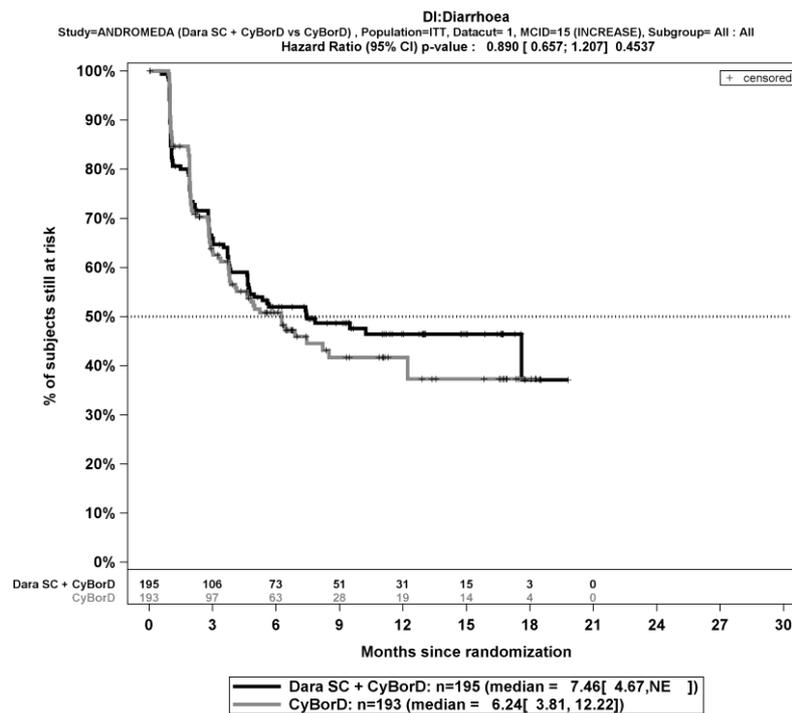
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

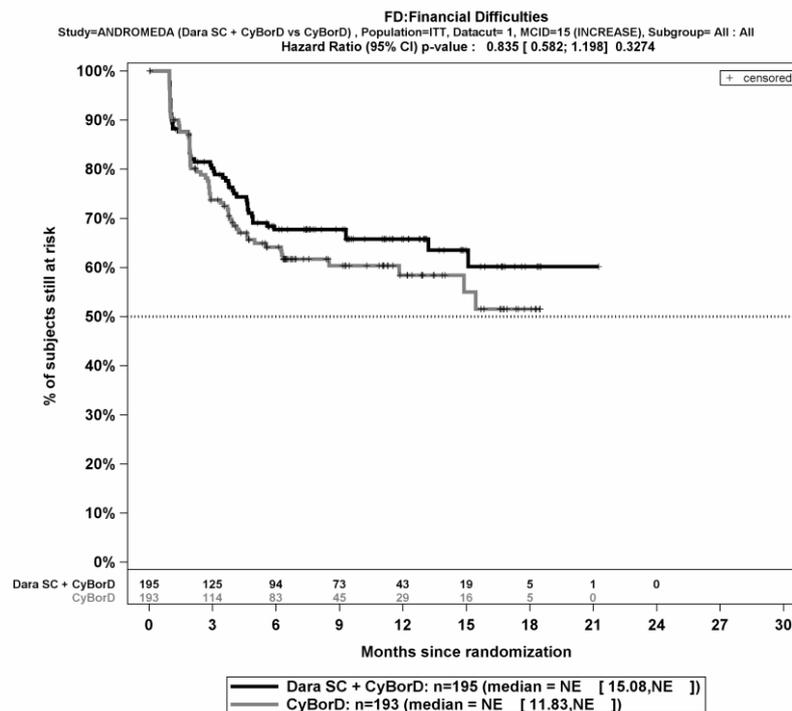
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.13 Morbidität – EORTC QLQ Einzelitems – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ Einzelitems

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Zeitgleich mit dem EORTC QLQC30 werden drei zusätzliche Einzelitems aus der EORTC QLQ Item-Bibliothek abgefragt. Es handelt sich dabei um:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kribbeln an Händen und Füßen (aus dem EORTC QLQ-MY20) • Völlegefühl im Bauch/Magen (aus dem EORTC QLQ-OV28) • Schwellung der Beine oder Knöchel (aus dem EORTC QLQ-PR25) <p>Bei allen drei Einzelitems beträgt der Erinnerungszeitraum 1 Woche (vergangene Woche). Jedes der drei Einzelitems wird über eine Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte) erfasst.</p> <p>Die Ergebnisse der Einzelitems werden wie der EORTC QLQ-C30 linear in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p><i>EORTC QLQ Einzelitems:</i></p> <p>Eine höhere Punktzahl in den genannten Einzelitems ist mit einer Verschlechterung der Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Einzelitems unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung der EORTC QLQ Einzelitems durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ Einzelitems 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 Einzelitems um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival).</p>	

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitms* 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
ANDROMEDA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 mit den Einzelitms vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitms* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst.

Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ Einzelitems* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht, da die Einzelitems zeitgleich mit den Fragen des EORTC QLQ-C30 erhoben werden. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-67 in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-67 in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 21 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 7 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach im Zyklus 6 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VCd-Arm für 170 Studienteilnehmer (87,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (87,6 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.13.1 Morbidität – EORTC QLQ Einzelitems – Verlaufswerte

Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>Kribbeln an Händen und Füßen</i> ^a	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	23,09	27,380	177	21,66	28,235
Zyklus 2 Tag 1	155	22,15	27,727	158	22,36	28,014
Zyklus 3 Tag 1	155	22,37	27,943	148	20,95	27,570
Zyklus 4 Tag 1	145	22,30	26,074	137	22,14	28,376
Zyklus 5 Tag 1	141	23,40	29,478	127	24,67	30,054
Zyklus 6 Tag 1	140	22,62	27,490	110	24,85	25,716
Zyklus 7 Tag 1	129	23,26	27,828			
Zyklus 9 Tag 1	107	25,55	28,806			
Zyklus 11 Tag 1	90	22,22	27,821			
Zyklus 13 Tag 1	67	21,39	27,647			
Zyklus 15 Tag 1	46	17,39	27,879			

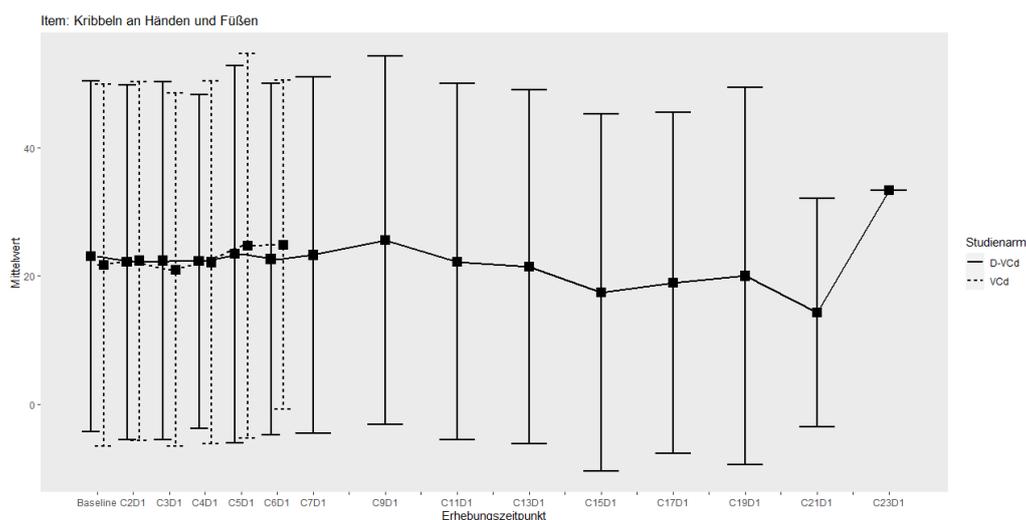
ANDROMEDA						
<i>Kribbeln an Händen und Füßen</i> ^a	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 17 Tag 1	37	18,92	26,690			
Zyklus 19 Tag 1	20	20,00	29,419			
Zyklus 21 Tag 1	7	14,29	17,817			
Zyklus 23 Tag 1	1	33,33	NA			

a: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ09 (70).

In der Abbildung 4-83 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

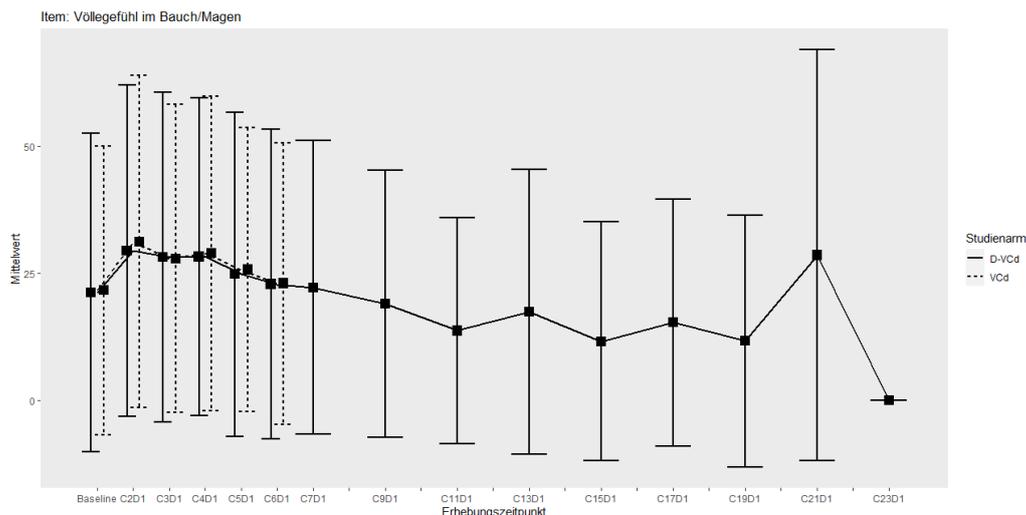
Abbildung 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>Völlegefühl im Bauch/Magen</i> ^a	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	21,23	31,345	177	21,66	28,458
Zyklus 2 Tag 1	155	29,46	32,668	158	31,22	32,730
Zyklus 3 Tag 1	155	28,17	32,488	148	27,93	30,380
Zyklus 4 Tag 1	145	28,28	31,262	137	28,95	31,001
Zyklus 5 Tag 1	141	24,82	31,973	127	25,72	27,917
Zyklus 6 Tag 1	140	22,86	30,473	110	23,03	27,740
Zyklus 7 Tag 1	129	22,22	28,968			
Zyklus 9 Tag 1	107	19,00	26,347			
Zyklus 11 Tag 1	90	13,70	22,288			
Zyklus 13 Tag 1	67	17,41	28,044			
Zyklus 15 Tag 1	46	11,59	23,536			
Zyklus 17 Tag 1	37	15,32	24,336			
Zyklus 19 Tag 1	20	11,67	24,839			
Zyklus 21 Tag 1	7	28,57	40,5			
Zyklus 23 Tag 1	1	0	NA			

a: Item aus dem EORTC QLQ-OV28
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ09 (70).

In der Abbildung 4-84 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ08 (70).

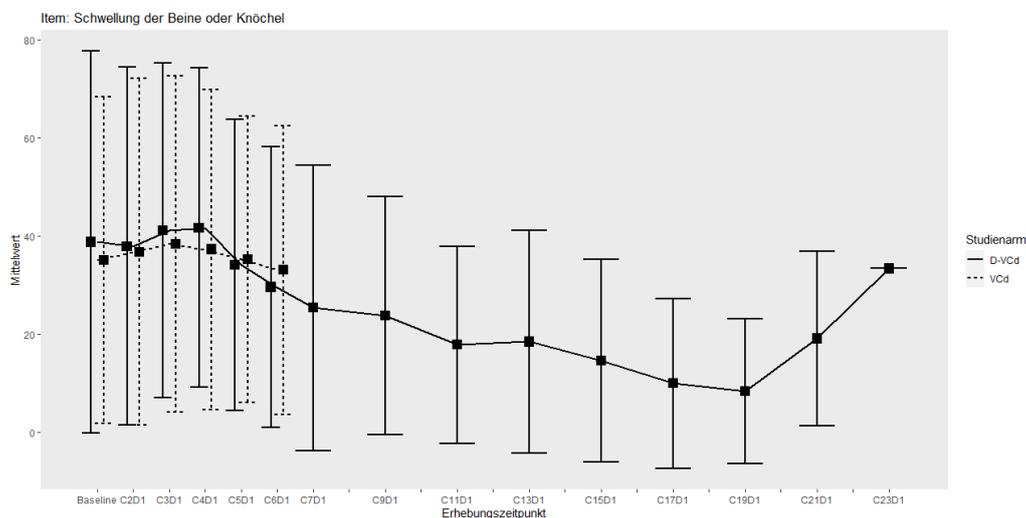
Abbildung 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>Schwellung der Beine oder Knöchel^a</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	38,73	38,891	177	35,03	33,195
Zyklus 2 Tag 1	155	37,85	36,451	158	36,71	35,331
Zyklus 3 Tag 1	155	41,08	34,15	148	38,29	34,198
Zyklus 4 Tag 1	145	41,61	32,52	137	37,23	32,606
Zyklus 5 Tag 1	141	34,04	29,672	127	35,17	29,189
Zyklus 6 Tag 1	140	29,52	28,578	110	33,03	29,434
Zyklus 7 Tag 1	129	25,32	29,100			
Zyklus 9 Tag 1	107	23,68	24,232			
Zyklus 11 Tag 1	90	17,78	20,112			
Zyklus 13 Tag 1	67	18,41	22,685			
Zyklus 15 Tag 1	46	14,49	20,670			
Zyklus 17 Tag 1	37	9,91	17,329			
Zyklus 19 Tag 1	20	8,33	14,809			
Zyklus 21 Tag 1	7	19,05	17,817			

ANDROMEDA						
<i>Schwellung der Beine oder Knöchel^a</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	33,33	NA			
a: Item aus dem EORTC QLQ-PR25						
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.						
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ09 (70).						

In der Abbildung 4-85 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ09 (70).

Abbildung 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.3.2 Morbidität – EORTC QLQ Einzelitems – Responderanalysen**Einzelitems Verbesserung >= MCID 10 Punkte**Tabelle 4-86: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte^e								
ANDROMEDA	70/195 (35,9%)	16,76 [9,30; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,34; NA]	1,25 [0,82; 1,93] p=0,3014	1,16 [0,88; 1,53] p=0,3004	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2992	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4988
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte^f								
ANDROMEDA	53/195 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/193 (30,6%)	17,35 [11,11; NA]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4529	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4526	-3,50% [-12,50%; 5,50%] p=0,4510	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3452
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte^g								
ANDROMEDA	87/195 (44,6%)	9,33 [5,55; 13,14]	80/193 (41,5%)	8,44 [4,60; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5350	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5367	3,10% [-6,80%; 13,10%] p=0,5367	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840

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

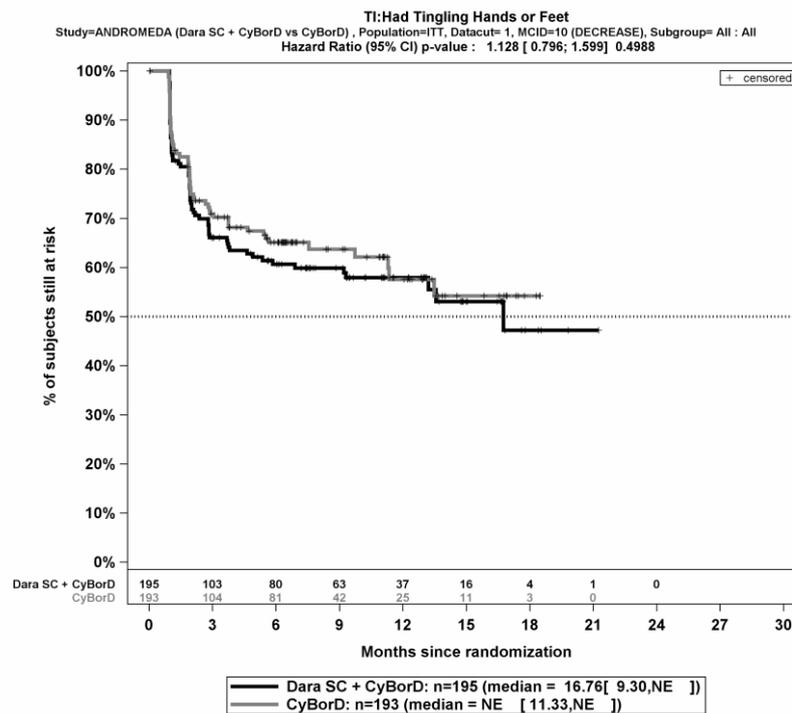
<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20</p> <p>f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28</p> <p>g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (35,9 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). 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 16,76 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,80; 1,60]; p=0,4988).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (27,2 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (30,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,57; 1,21]; p=0,3452).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 80 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 9,33 Monate im Behandlungsarm und 8,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,69; 1,28]; p=0,6840).

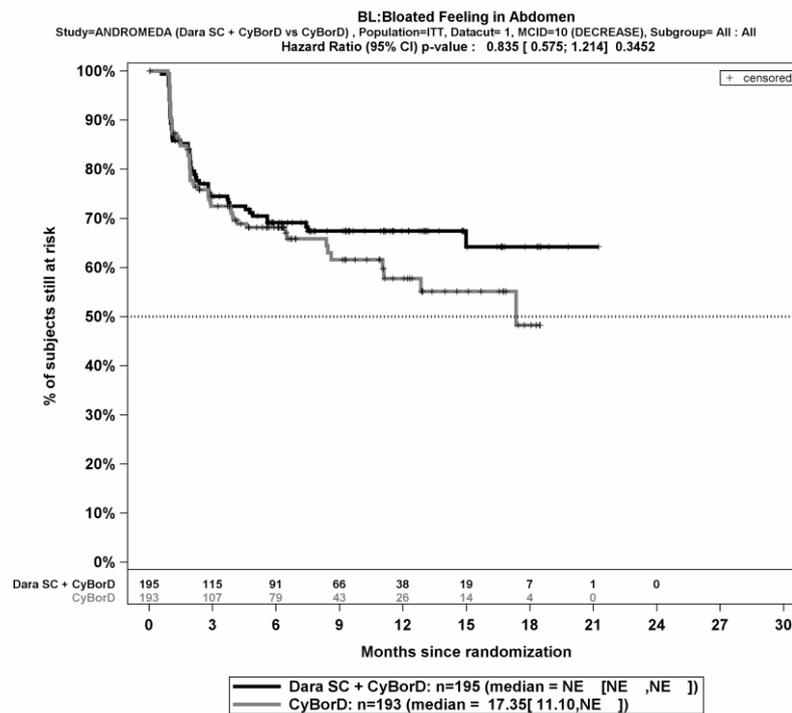
Die Abbildung 4-86, die Abbildung 4-87 und die Abbildung 4-88 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

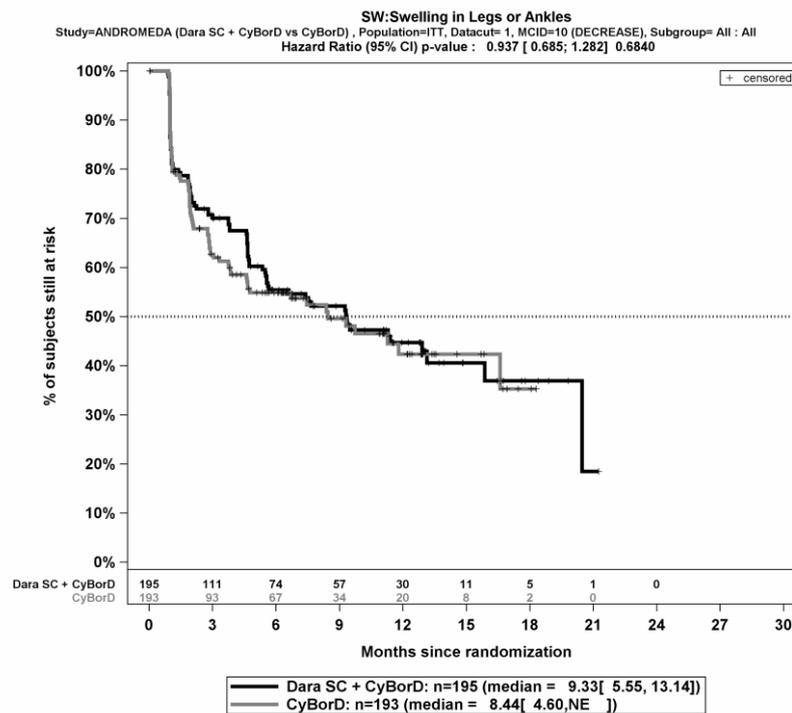
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Einzelitems Verschlechterung >= MCID 10 PunkteTabelle 4-87: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte^e								
ANDROMEDA	73/195 (37,4%)	12,26 [7,75; NA]	87/193 (45,1%)	8,21 [4,73; 11,53]	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1287	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1290	-7,60% [-17,40%; 2,20%] p=0,1265	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0328
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte^f								
ANDROMEDA	98/195 (50,3%)	3,78 [2,23; 7,59]	115/193 (59,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0730	0,85 [0,71; 1,01] p=0,0730	-9,00% [-18,80%; 0,80%] p=0,0711	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1415
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte^g								
ANDROMEDA	90/195 (46,2%)	4,73 [2,92; NA]	92/193 (47,7%)	4,04 [2,86; 8,51]	0,95 [0,64; 1,41] p=0,7950	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7930	-1,30% [-11,30%; 8,60%] p=0,7928	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7846

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

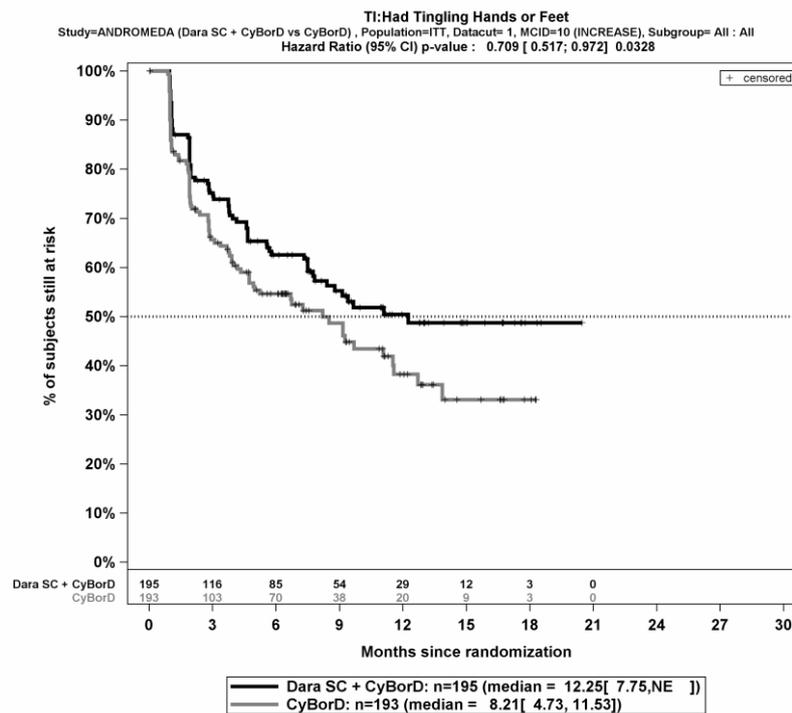
<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20</p> <p>f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28</p> <p>g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 73 Ereignisse (37,4 %) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (45,1 %). 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 12,26 Monate im Behandlungsarm und 8,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 98 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (59,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,61; 1,07]; p=0,1415).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 90 Ereignisse (46,2 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (47,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,73 Monate im Behandlungsarm und 4,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,71; 1,29]; p=0,7846).

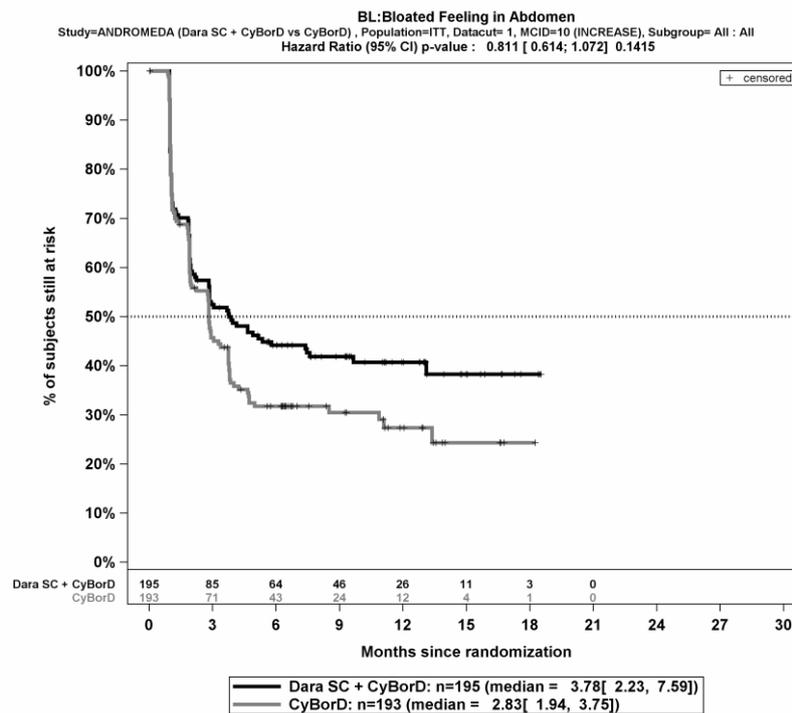
Die Abbildung 4-89, die Abbildung 4-90 und die Abbildung 4-91 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

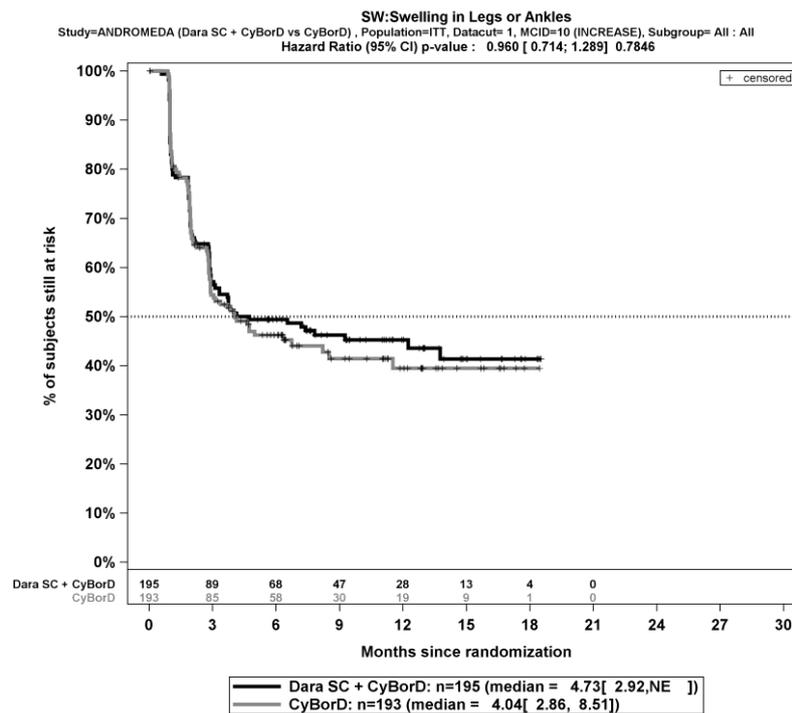
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Einzelitems Verbesserung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-88: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte^e								
ANDROMEDA	70/195 (35,9%)	16,76 [9,30; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,34; NA]	1,25 [0,82; 1,93] p=0,3014	1,16 [0,88; 1,53] p=0,3004	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2992	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4988
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte^f								
ANDROMEDA	53/195 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/193 (30,6%)	17,35 [11,11; NA]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4529	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4526	-3,50% [-12,50%; 5,50%] p=0,4510	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3452
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte^g								
ANDROMEDA	87/195 (44,6%)	9,33 [5,55; 13,14]	80/193 (41,5%)	8,44 [4,60; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5350	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5367	3,10% [-6,80%; 13,10%] p=0,5367	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840

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

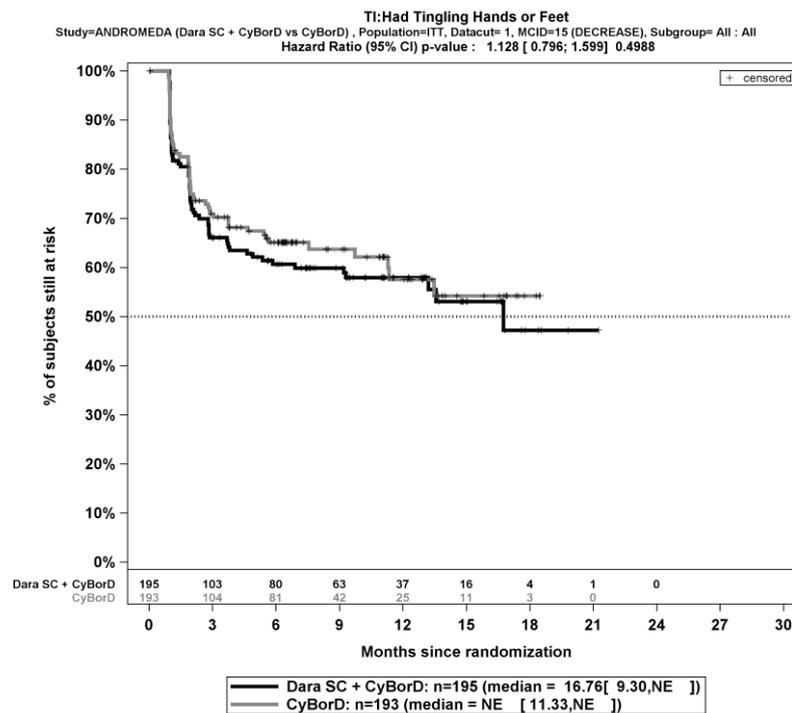
<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20</p> <p>f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28</p> <p>g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (35,9 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). 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 16,76 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,80; 1,60]; p=0,4988).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (27,2 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (30,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,57; 1,21]; p=0,3452).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 80 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 9,33 Monate im Behandlungsarm und 8,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,69; 1,28]; p=0,6840).

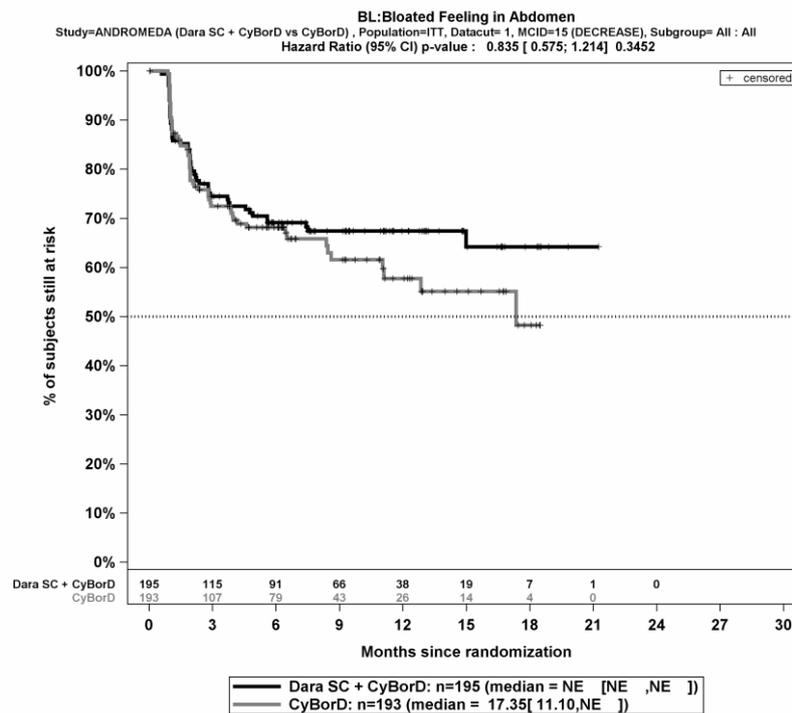
Die Abbildung 4-92, die Abbildung 4-93 und die Abbildung 4-94 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

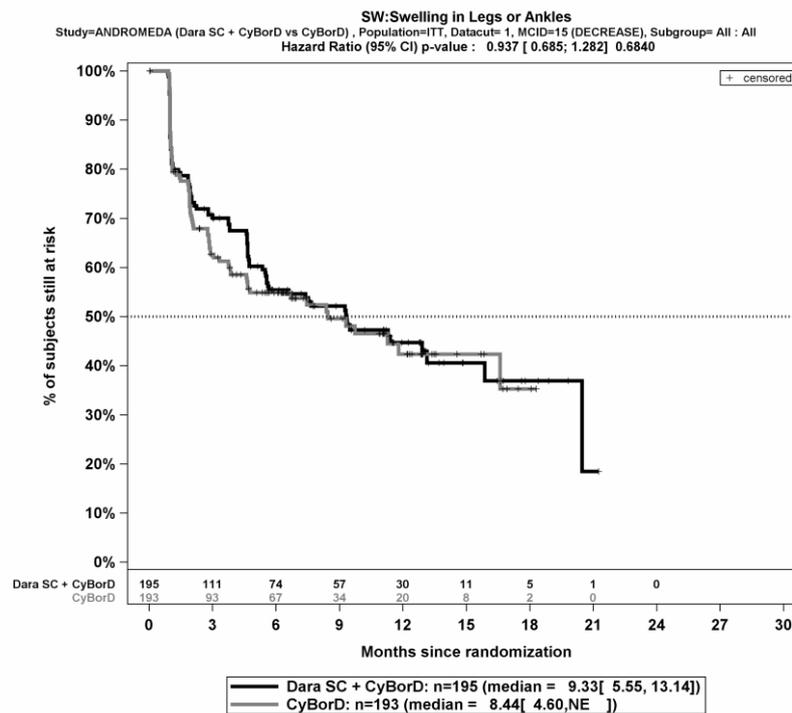
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Einzelitems Verschlechterung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte^e								
ANDROMEDA	73/195 (37,4%)	12,26 [7,75; NA]	87/193 (45,1%)	8,21 [4,73; 11,53]	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1287	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1290	-7,60% [-17,40%; 2,20%] p=0,1265	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0328
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte^f								
ANDROMEDA	98/195 (50,3%)	3,78 [2,23; 7,59]	115/193 (59,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0730	0,85 [0,71; 1,01] p=0,0730	-9,00% [-18,80%; 0,80%] p=0,0711	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1415
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte^g								
ANDROMEDA	90/195 (46,2%)	4,73 [2,92; NA]	92/193 (47,7%)	4,04 [2,86; 8,51]	0,95 [0,64; 1,41] p=0,7950	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7930	-1,30% [-11,30%; 8,60%] p=0,7928	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7846

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

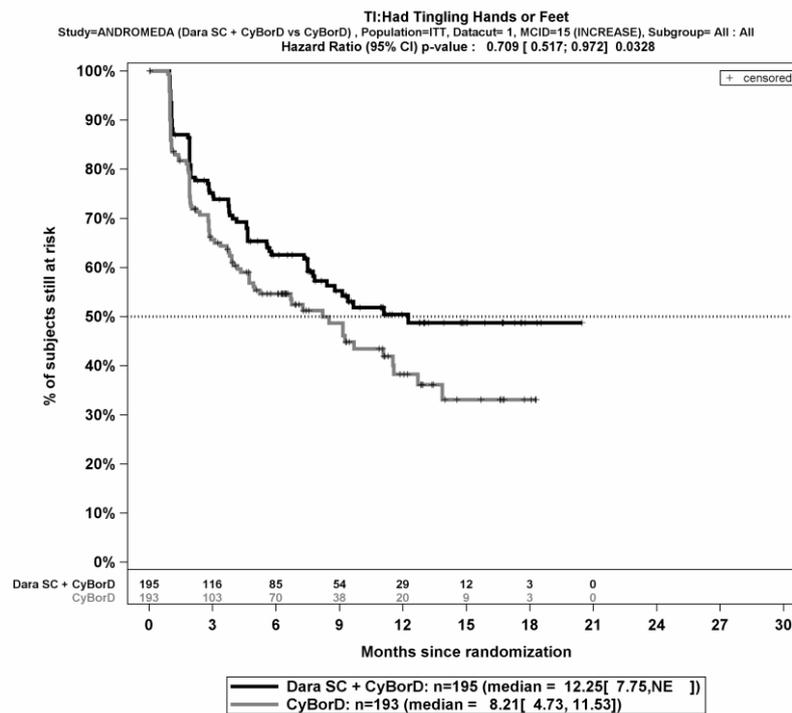
<i>EORTC QLQ Einzelitems</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20</p> <p>f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28</p> <p>g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 73 Ereignisse (37,4 %) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (45,1 %). 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 12,26 Monate im Behandlungsarm und 8,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 98 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (59,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,61; 1,07]; p=0,1415).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 90 Ereignisse (46,2 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (47,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,73 Monate im Behandlungsarm und 4,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,71; 1,29]; p=0,7846).

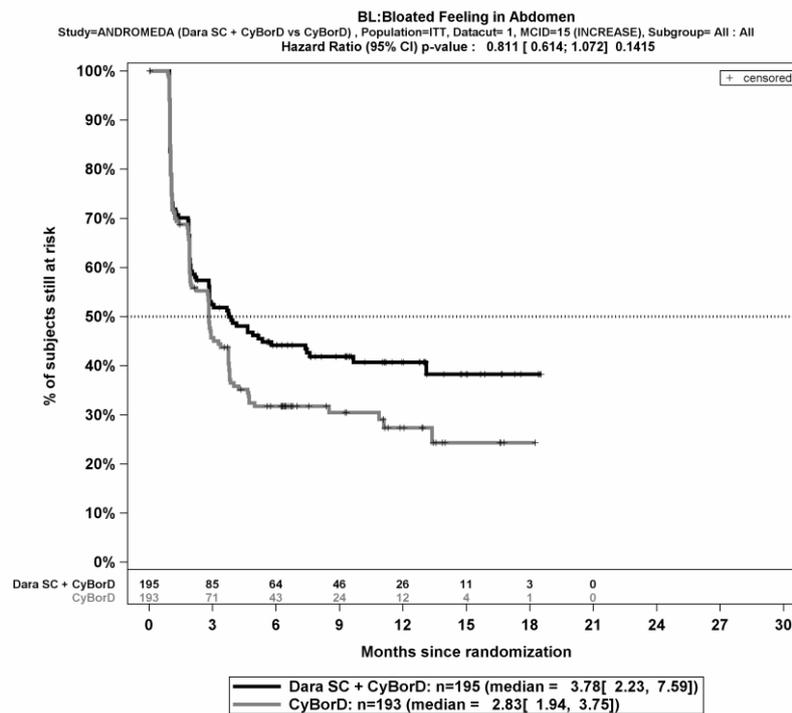
Die Abbildung 4-95, die Abbildung 4-96 und die Abbildung 4-97 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

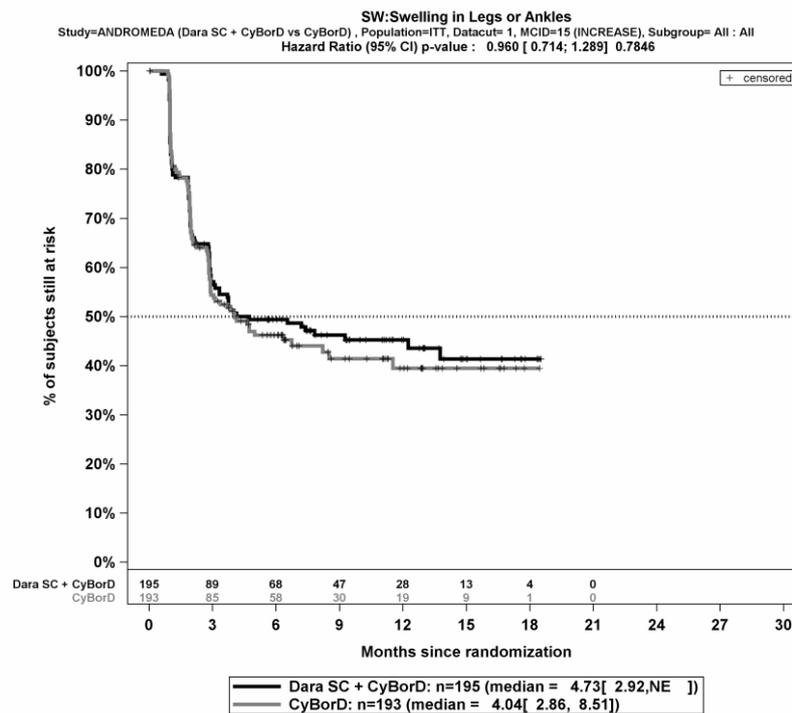
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.14 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 4-90: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (47) 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.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen:</i> 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 (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) <p><i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i> 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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p> <p><i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
	<p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival).</p>

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

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

Tabelle 4-91: 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
ANDROMEDA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-67 in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population

herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-67 in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 21 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 7 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach im Zyklus 6 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VCd-Arm für 170 Studienteilnehmer (87,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (87,6 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.14.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Verlaufswerte

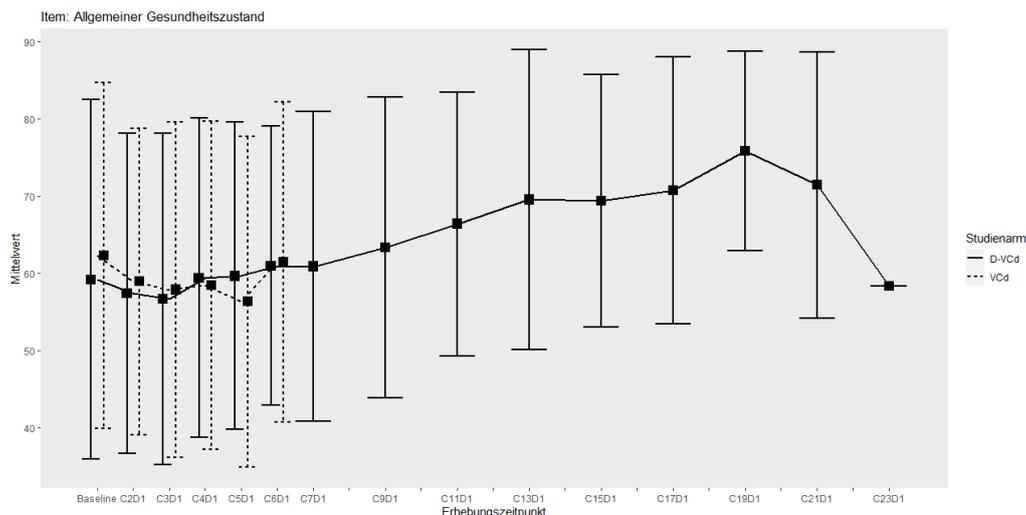
Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	59,17	23,289	177	62,24	22,439
Zyklus 2 Tag 1	155	57,37	20,740	158	58,91	19,866
Zyklus 3 Tag 1	155	56,61	21,503	148	57,83	21,740
Zyklus 4 Tag 1	145	59,37	20,715	137	58,39	21,258
Zyklus 5 Tag 1	141	59,63	19,928	127	56,30	21,458
Zyklus 6 Tag 1	140	60,95	18,078	110	61,44	20,718
Zyklus 7 Tag 1	129	60,85	20,107			
Zyklus 9 Tag 1	107	63,32	19,488			
Zyklus 11 Tag 1	90	66,39	17,103			
Zyklus 13 Tag 1	67	69,53	19,438			
Zyklus 15 Tag 1	46	69,38	16,392			
Zyklus 17 Tag 1	37	70,72	17,305			
Zyklus 19 Tag 1	20	75,83	12,938			
Zyklus 21 Tag 1	7	71,43	17,252			
Zyklus 23 Tag 1	1	58,33	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ10 (70).

In der Abbildung 4-98 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ10 (70).

Abbildung 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

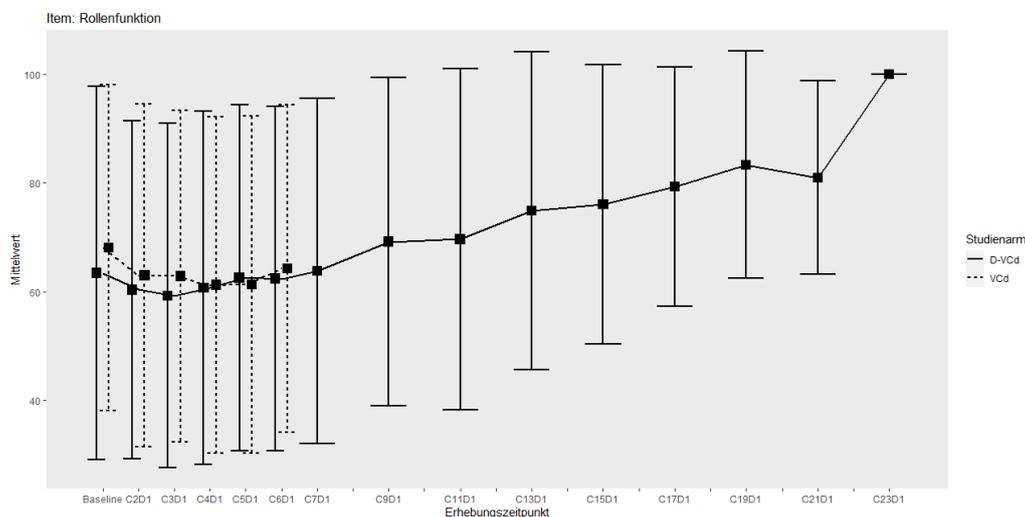
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	63,41	34,351	177	68,08	30,039
Zyklus 2 Tag 1	155	60,32	31,109	158	62,97	31,568
Zyklus 3 Tag 1	155	59,25	31,676	148	62,84	30,497
Zyklus 4 Tag 1	145	60,69	32,494	137	61,19	30,991
Zyklus 5 Tag 1	141	62,53	31,820	127	61,29	30,995
Zyklus 6 Tag 1	140	62,38	31,634	110	64,24	30,191
Zyklus 7 Tag 1	129	63,82	31,809			
Zyklus 9 Tag 1	107	69,16	30,268			
Zyklus 11 Tag 1	90	69,63	31,363			
Zyklus 13 Tag 1	67	74,88	29,211			
Zyklus 15 Tag 1	46	76,09	25,737			
Zyklus 17 Tag 1	37	79,28	22,015			
Zyklus 19 Tag 1	20	83,33	20,943			
Zyklus 21 Tag 1	7	80,95	17,817			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Rollenfunktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	100	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

In der Abbildung 4-99 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

Abbildung 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

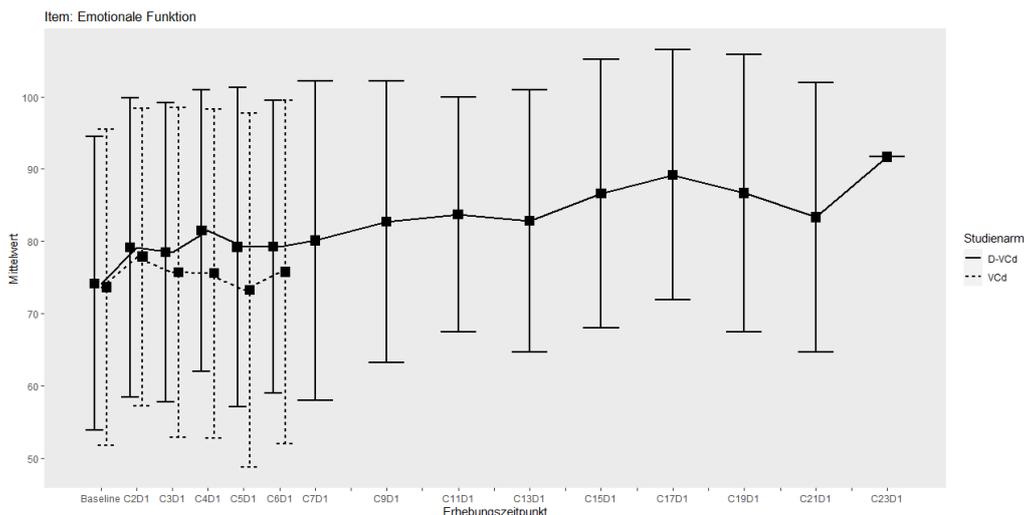
Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	74,16	20,299	177	73,63	21,889
Zyklus 2 Tag 1	155	79,14	20,728	158	77,85	20,602
Zyklus 3 Tag 1	155	78,49	20,695	148	75,73	22,815
Zyklus 4 Tag 1	145	81,49	19,481	137	75,55	22,759
Zyklus 5 Tag 1	141	79,20	22,152	127	73,23	24,479
Zyklus 6 Tag 1	140	79,29	20,252	110	75,76	23,746
Zyklus 7 Tag 1	129	80,1	22,105			
Zyklus 9 Tag 1	107	82,71	19,483			
Zyklus 11 Tag 1	90	83,70	16,236			
Zyklus 13 Tag 1	67	82,84	18,170			
Zyklus 15 Tag 1	46	86,59	18,549			
Zyklus 17 Tag 1	37	89,19	17,332			
Zyklus 19 Tag 1	20	86,67	19,194			
Zyklus 21 Tag 1	7	83,33	18,634			
Zyklus 23 Tag 1	1	91,67	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

In der Abbildung 4-100 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

Abbildung 4-100: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

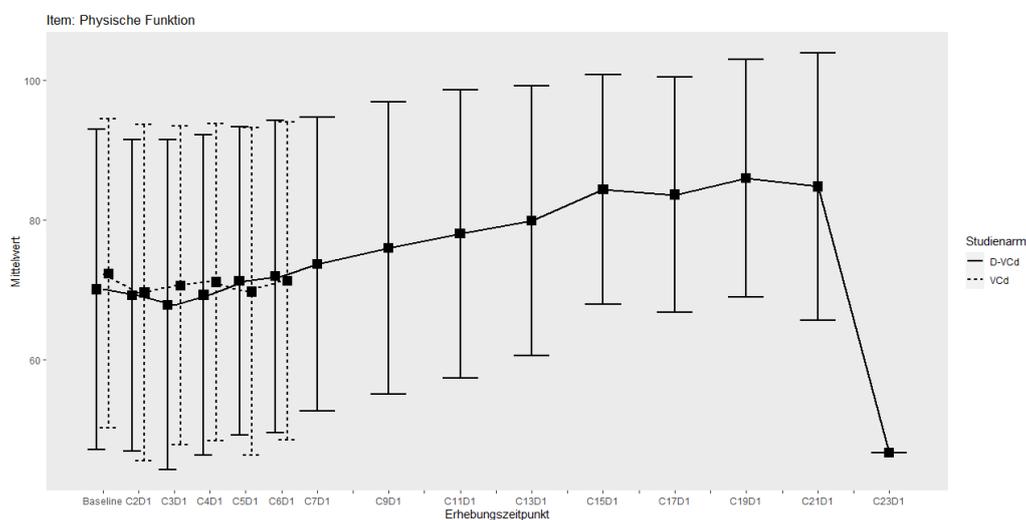
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	70,06	22,903	177	72,32	22,139
Zyklus 2 Tag 1	155	69,20	22,335	158	69,58	24,095
Zyklus 3 Tag 1	155	67,83	23,603	148	70,59	22,816
Zyklus 4 Tag 1	145	69,24	22,976	137	71,09	22,698
Zyklus 5 Tag 1	141	71,25	22,041	127	69,71	23,454
Zyklus 6 Tag 1	140	71,90	22,374	110	71,27	22,752
Zyklus 7 Tag 1	129	73,64	21,014			
Zyklus 9 Tag 1	107	75,95	20,897			
Zyklus 11 Tag 1	90	78,00	20,614			
Zyklus 13 Tag 1	67	79,90	19,332			
Zyklus 15 Tag 1	46	84,35	16,463			
Zyklus 17 Tag 1	37	83,60	16,821			
Zyklus 19 Tag 1	20	86,00	17,017			
Zyklus 21 Tag 1	7	84,76	19,135			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	46,67	0			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

In der Abbildung 4-101 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

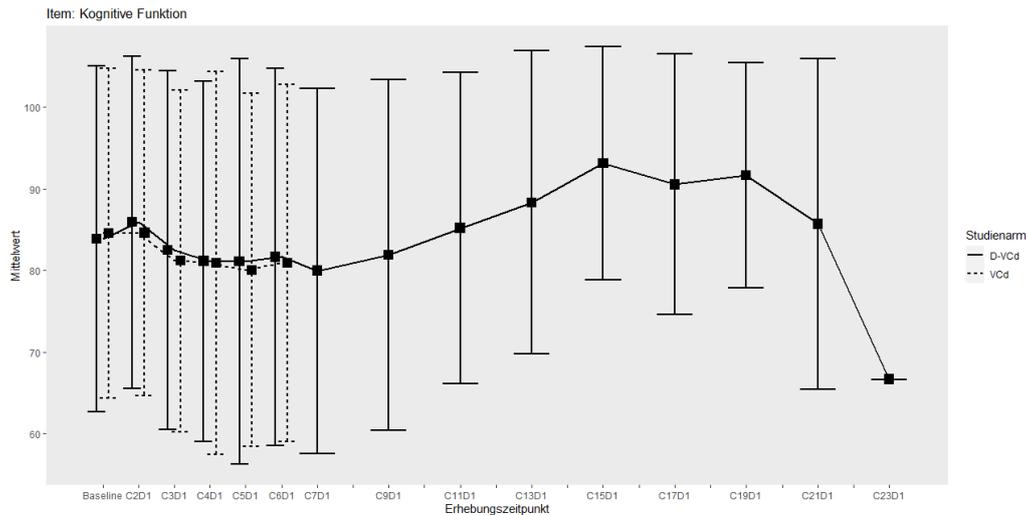
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

Abbildung 4-101: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	83,89	21,193	177	84,56	20,181
Zyklus 2 Tag 1	155	85,91	20,381	158	84,6	19,956
Zyklus 3 Tag 1	155	82,47	21,970	148	81,19	20,963
Zyklus 4 Tag 1	145	81,15	22,070	137	80,9	23,443
Zyklus 5 Tag 1	141	81,09	24,818	127	80,05	21,623
Zyklus 6 Tag 1	140	81,67	23,082	110	80,91	21,869
Zyklus 7 Tag 1	129	79,97	22,378			
Zyklus 9 Tag 1	107	81,93	21,491			
Zyklus 11 Tag 1	90	85,19	19,100			
Zyklus 13 Tag 1	67	88,31	18,581			
Zyklus 15 Tag 1	46	93,12	14,305			
Zyklus 17 Tag 1	37	90,54	15,977			
Zyklus 19 Tag 1	20	91,67	13,786			
Zyklus 21 Tag 1	7	85,71	20,250			
Zyklus 23 Tag 1	1	66,67	NA			
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.						
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).						

In der Abbildung 4-102 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

Abbildung 4-102: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

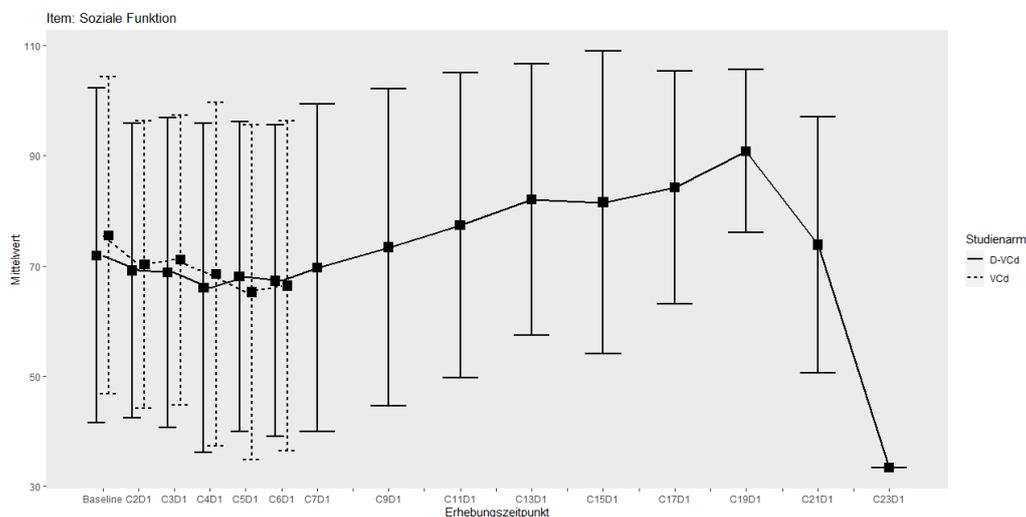
ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	71,88	30,407	177	75,52	28,815
Zyklus 2 Tag 1	155	69,14	26,712	158	70,25	26,156
Zyklus 3 Tag 1	155	68,82	28,153	148	71,06	26,324
Zyklus 4 Tag 1	145	65,98	29,845	137	68,49	31,225
Zyklus 5 Tag 1	141	68,09	28,136	127	65,22	30,358
Zyklus 6 Tag 1	140	67,26	28,302	110	66,36	30,034
Zyklus 7 Tag 1	129	69,64	29,789			
Zyklus 9 Tag 1	107	73,36	28,855			
Zyklus 11 Tag 1	90	77,41	27,744			
Zyklus 13 Tag 1	67	82,09	24,672			
Zyklus 15 Tag 1	46	81,52	27,494			
Zyklus 17 Tag 1	37	84,23	21,135			
Zyklus 19 Tag 1	20	90,83	14,784			
Zyklus 21 Tag 1	7	73,81	23,288			

ANDROMEDA						
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Soziale Funktion</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	1	33,33	0			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

In der Abbildung 4-103 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROQLQ06 (70).

Abbildung 4-103: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.14.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Responderanalysen**Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**Tabelle 4-98: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	84/195 (43,1%)	9,20 [4,67; NA]	71/193 (36,8%)	NA [3,81; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2086	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2095	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2061	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6784
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	97/195 (49,7%)	3,78 [2,89; 7,33]	83/193 (43,0%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1940	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1947	6,50% [-3,30%; 16,40%] p=0,1927	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5495
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	83/195 (42,6%)	11,04 [5,65; 17,58]	65/193 (33,7%)	17,35 [9,27; NA]	1,49 [0,97; 2,27] p=0,0681	1,26 [0,98; 1,62] p=0,0668	8,90% [-0,50%; 18,30%] p=0,0639	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3076

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

<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	53/193 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3865	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3891	4,00% [-5,00%; 13,10%] p=0,3859	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5897
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	74/195 (37,9%)	17,61 [9,43; NA]	56/193 (29,0%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,97; 2,25] p=0,0685	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0717	8,80% [-0,70%; 18,20%] p=0,0685	1,17 [0,83; 1,67] p=0,3733
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 89 Ereignisse (45,6 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,21; 2,75]; p=0,0036), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,13; 1,90]; p=0,0045) und die Risikodifferenz (RD=14,50% [4,80%; 24,10%]; p=0,0035) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,82 Monate im Behandlungsarm und 16,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 84 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (36,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,20 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,78; 1,47]; p=0,6784).

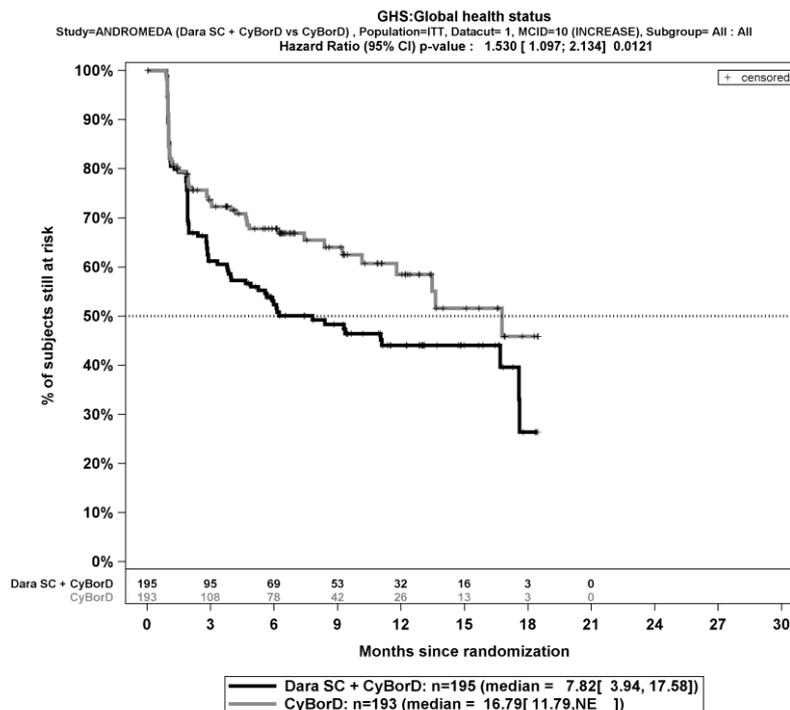
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 97 Ereignisse (49,7 %) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (43,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 Monate im Behandlungsarm und 6,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,81; 1,48]; p=0,5495).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (33,7 %). 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 11,04 Monate im Behandlungsarm und 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,85; 1,65]; p=0,3076).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 62 Ereignisse (31,8 %) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (27,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,77; 1,60]; p=0,5897).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 74 Ereignisse (37,9 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (29,0 %). 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 17,61 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 [0,83; 1,67]; p=0,3733).

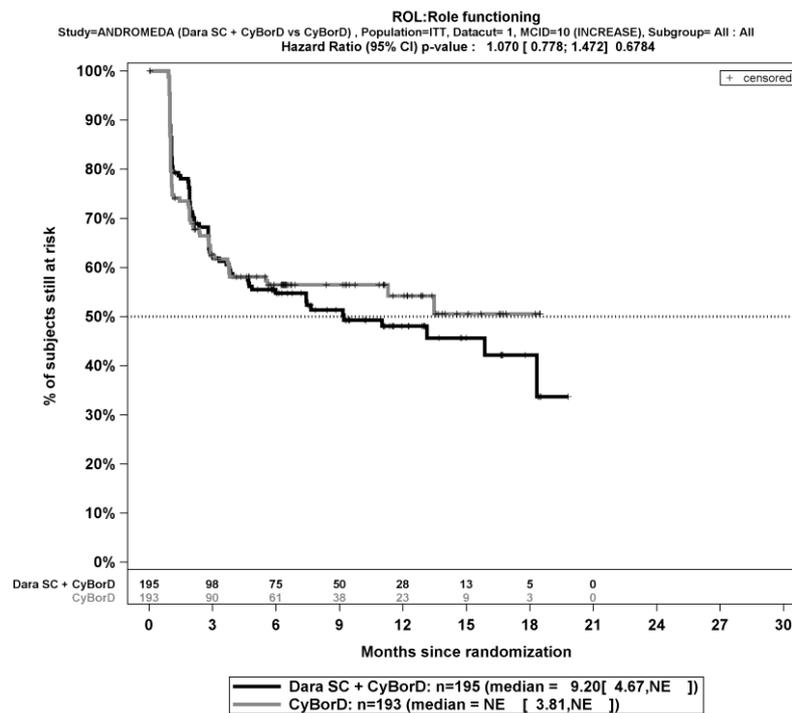
Die Abbildung 4-104, die Abbildung 4-105, die Abbildung 4-106, die Abbildung 4-107, die Abbildung 4-108 und die Abbildung 4-109 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

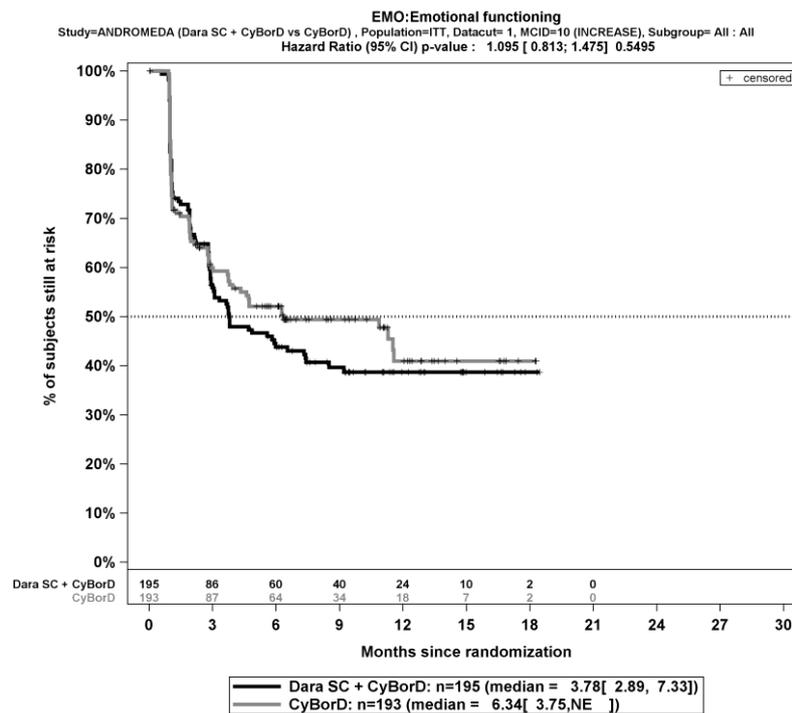
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

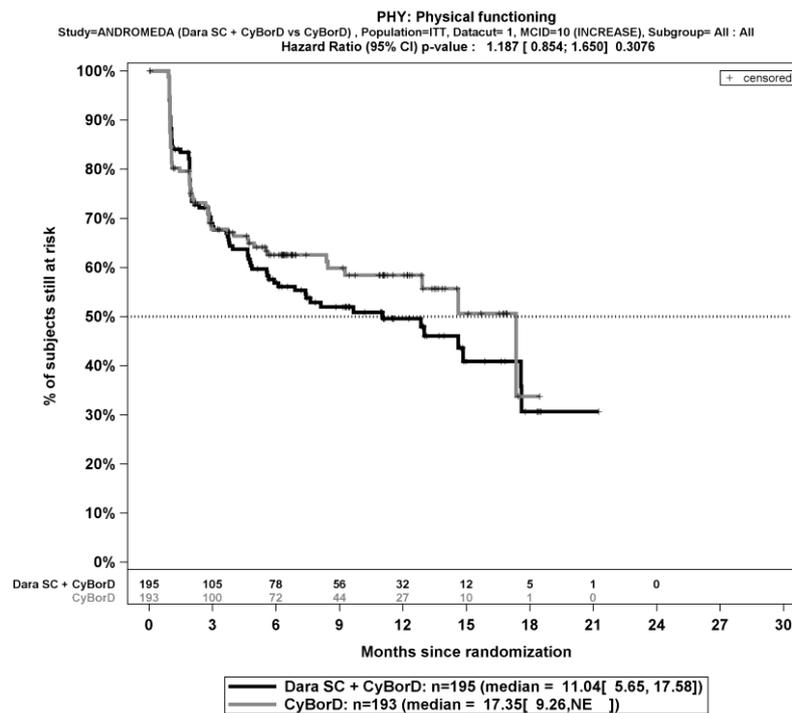
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

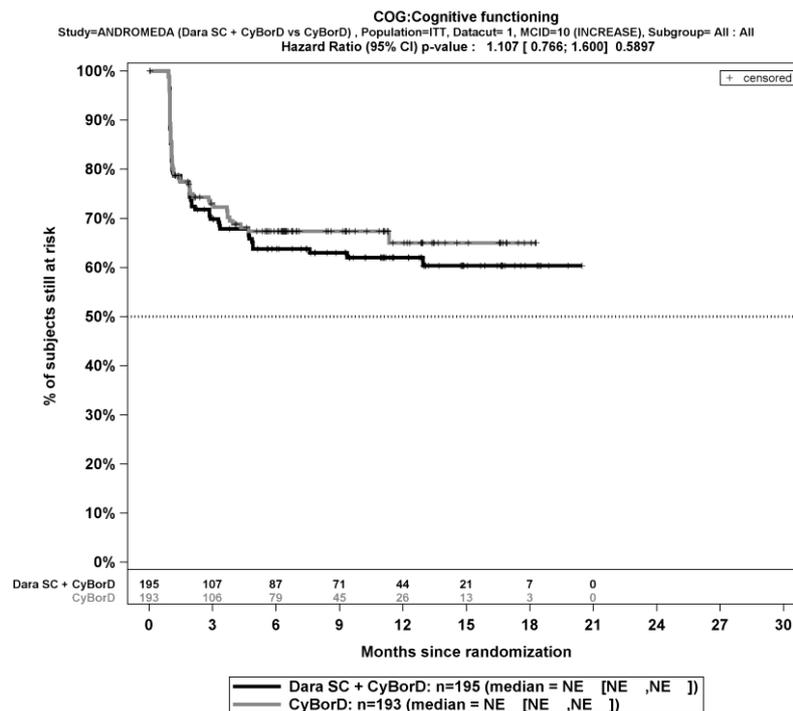
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

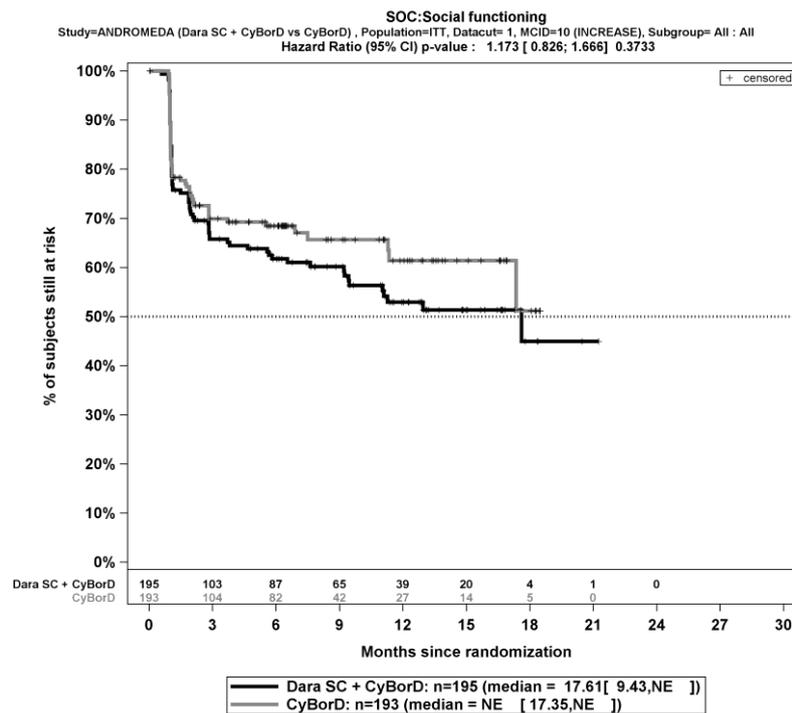
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 PunkteTabelle 4-99: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	102/195 (52,3%)	4,70 [2,83; 7,36]	112/193 (58,0%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,80 [0,54; 1,19] p=0,2733	0,91 [0,76; 1,08] p=0,2765	-5,50% [-15,50%; 4,40%] p=0,2757	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2950
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	111/195 (56,9%)	2,30 [1,91; 4,57]	121/193 (62,7%)	2,83 [1,97; 3,68]	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2652	0,91 [0,78; 1,07] p=0,2629	-5,50% [-15,20%; 4,10%] p=0,2619	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4446
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	94/195 (48,2%)	4,67 [2,83; 12,26]	106/193 (54,9%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,77 [0,52; 1,16] p=0,2114	0,88 [0,73; 1,07] p=0,2124	-6,30% [-16,20%; 3,60%] p=0,2099	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1534
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
ANDROMEDA	99/195 (50,8%)	5,58 [3,94; 7,85]	110/193 (57,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2447	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2467	-5,90% [-15,90%; 4,10%] p=0,2451	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0852

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte								
ANDROMEDA	111/195 (56,9%)	2,79 [1,91; 3,09]	115/193 (59,6%)	2,86 [2,00; 3,75]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6238	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6233	-2,50% [-12,30%; 7,40%] p=0,6233	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9314

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 102 Ereignisse (52,3 %) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (58,0 %). 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 4,70 Monate im Behandlungsarm und 2,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,66; 1,14]; p=0,2950).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 111 Ereignisse (56,9 %) und im Kontrollarm 121 Ereignisse (62,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,30 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,69; 1,17]; p=0,4446).

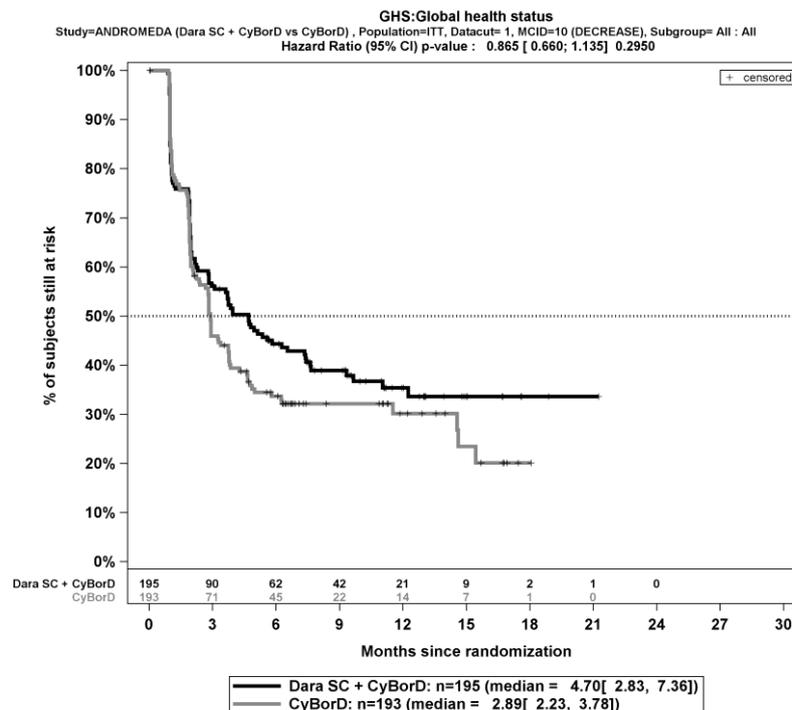
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (42,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,61 Monate im Behandlungsarm und 4,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (48,2 %) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (54,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,67 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,61; 1,08]; p=0,1534).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (50,8 %) und im Kontrollarm 110 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 5,58 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,59; 1,03]; p=0,0852).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 111 Ereignisse (56,9 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (59,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9314).

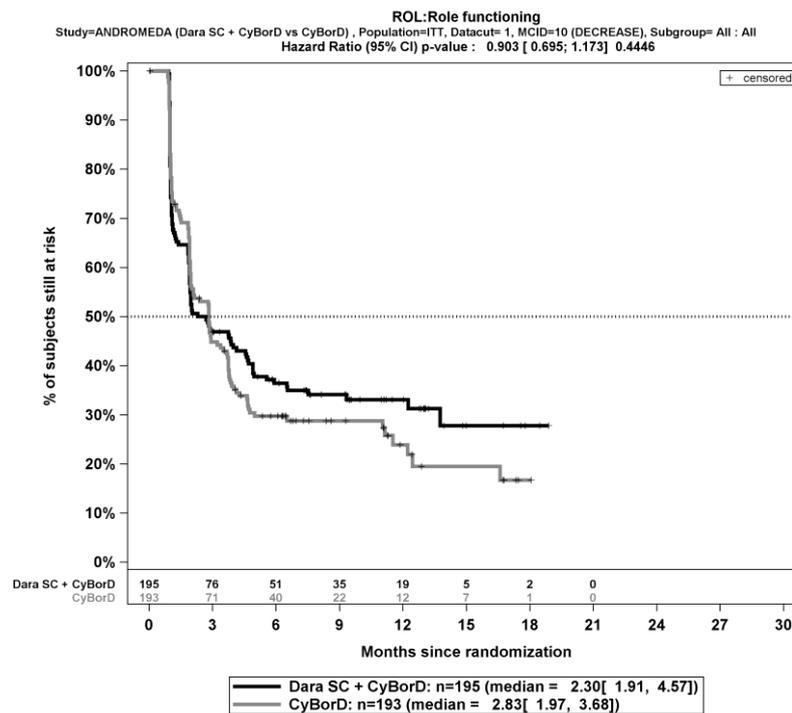
Die Abbildung 4-110, die Abbildung 4-111, die Abbildung 4-112, die Abbildung 4-113, die Abbildung 4-114 und die Abbildung 4-115 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

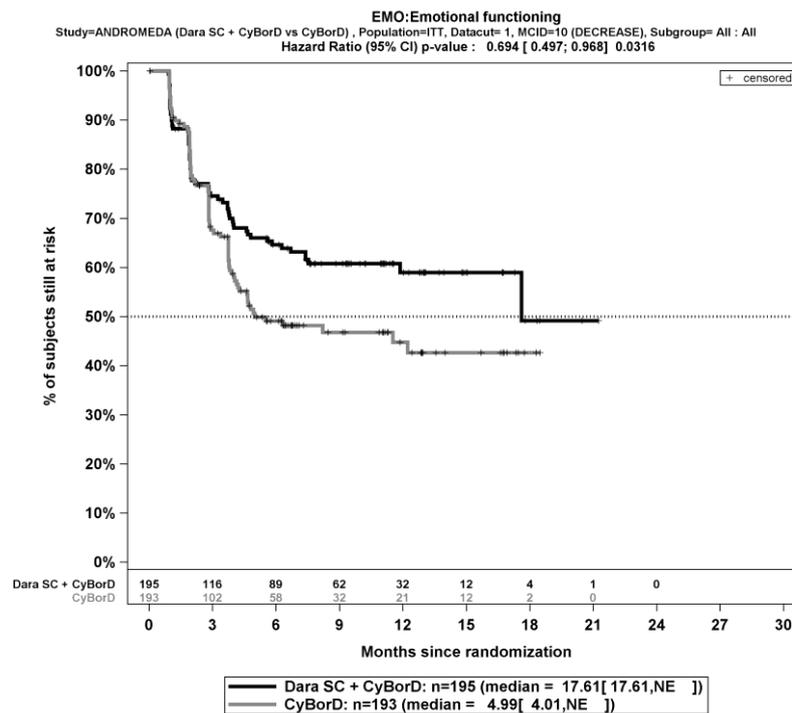
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

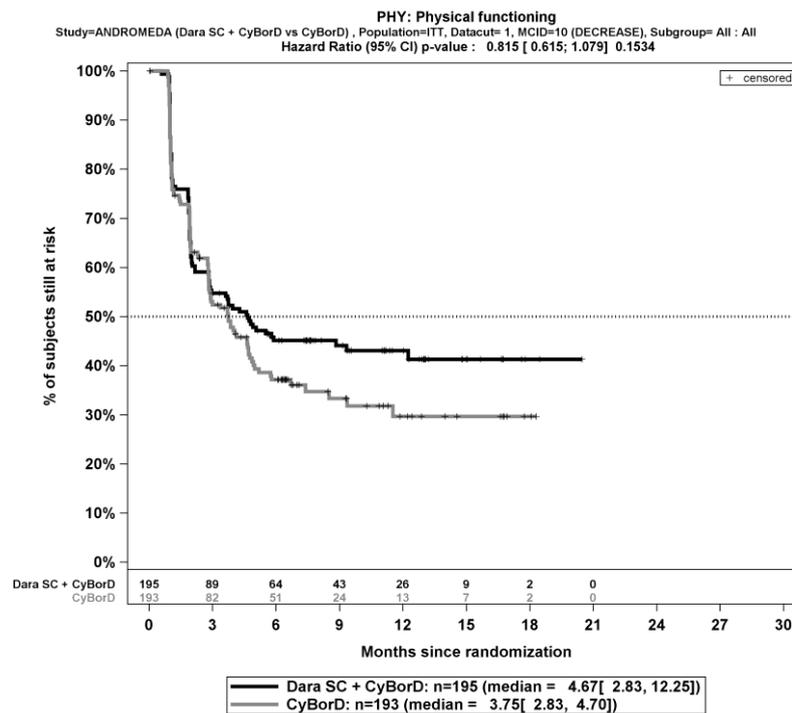
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

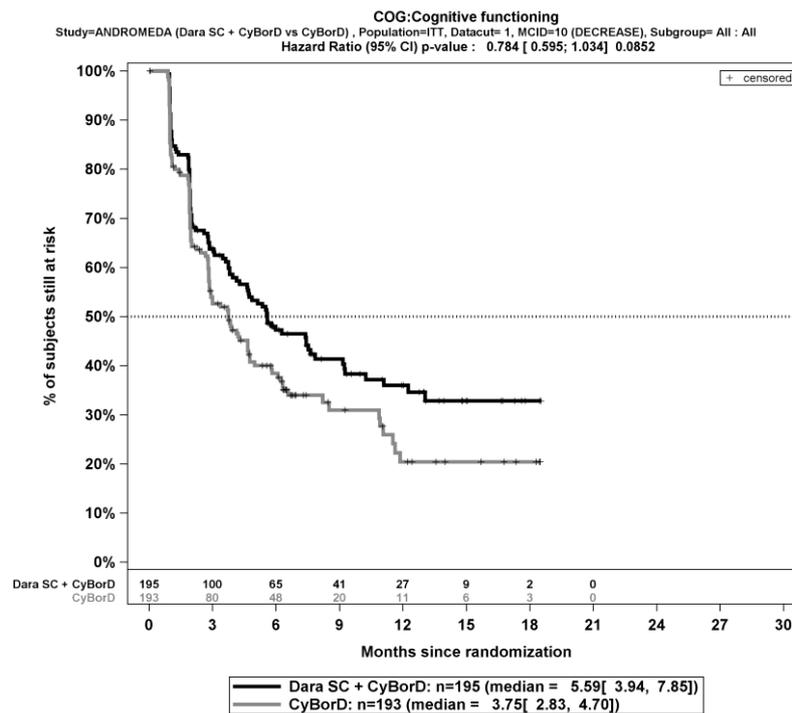
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

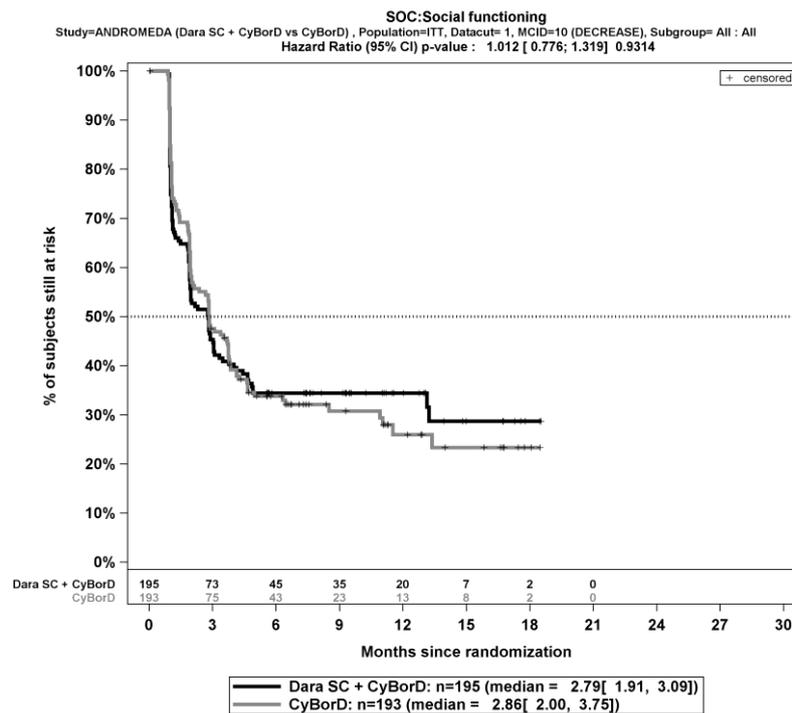
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-100: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	84/195 (43,1%)	9,20 [4,67; NA]	71/193 (36,8%)	NA [3,81; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2086	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2095	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2061	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6784
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	97/195 (49,7%)	3,78 [2,89; 7,33]	83/193 (43,0%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1940	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1947	6,50% [-3,30%; 16,40%] p=0,1927	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5495
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	58/195 (29,7%)	17,61 [12,85; NA]	40/193 (20,7%)	NA [17,35; NA]	1,65 [1,02; 2,64] p=0,0404	1,43 [1,01; 2,02] p=0,0408	9,00% [0,50%; 17,40%] p=0,0373	1,31 [0,87; 1,97] p=0,1911

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

<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	53/193 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3865	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3891	4,00% [-5,00%; 13,10%] p=0,3859	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5897
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	74/195 (37,9%)	17,61 [9,43; NA]	56/193 (29,0%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,97; 2,25] p=0,0685	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0717	8,80% [-0,70%; 18,20%] p=0,0685	1,17 [0,83; 1,67] p=0,3733
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 89 Ereignisse (45,6 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,21; 2,75]; p=0,0036), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,13; 1,90]; p=0,0045) und die Risikodifferenz (RD=14,50% [4,80%; 24,10%]; p=0,0035) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,82 Monate im Behandlungsarm und 16,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 84 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (36,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,20 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,78; 1,47]; p=0,6784).

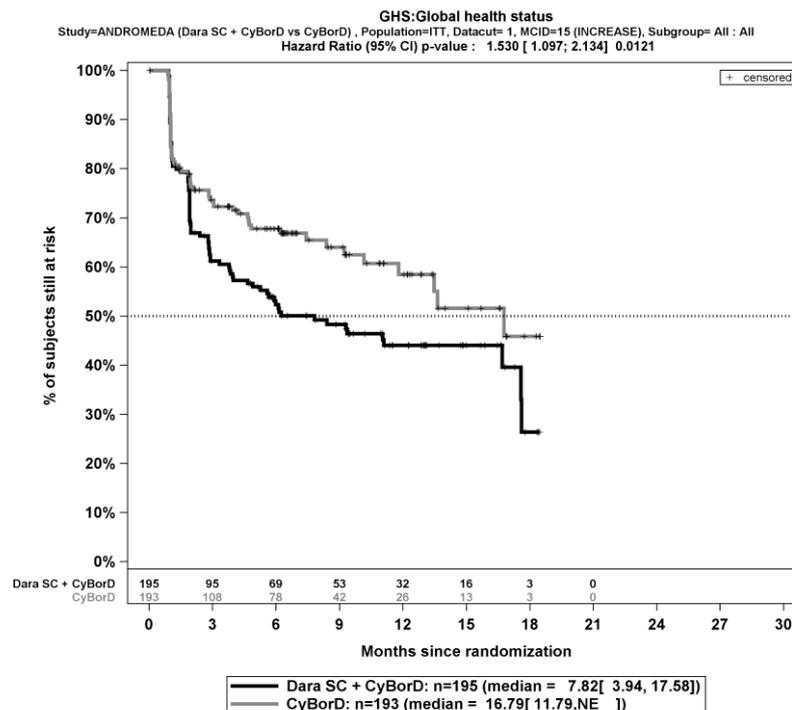
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 97 Ereignisse (49,7 %) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (43,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 Monate im Behandlungsarm und 6,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,81; 1,48]; p=0,5495).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 58 Ereignisse (29,7 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (20,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,65 [1,02; 2,64]; p=0,0404), das Relative Risiko (RR=1,43 [1,01; 2,02]; p=0,0408) und die Risikodifferenz (RD=9,00% [0,50%; 17,40%]; p=0,0373) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,61 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [0,87; 1,97]; p=0,1911).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 62 Ereignisse (31,8 %) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (27,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,77; 1,60]; p=0,5897).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 74 Ereignisse (37,9 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (29,0 %). 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 17,61 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 [0,83; 1,67]; p=0,3733).

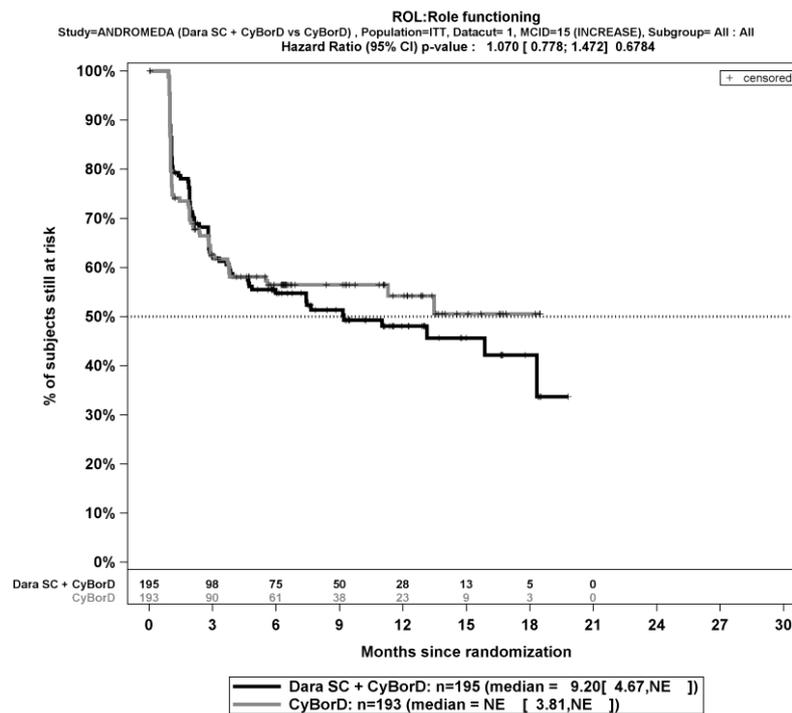
Die Abbildung 4-116, die Abbildung 4-117, die Abbildung 4-118, die Abbildung 4-119, die Abbildung 4-120 und die Abbildung 4-121 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

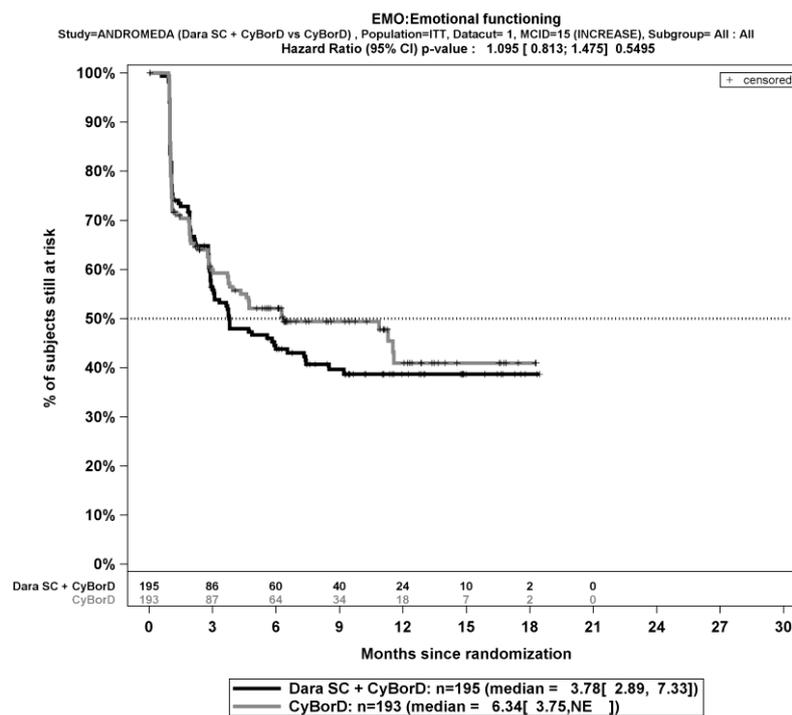
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

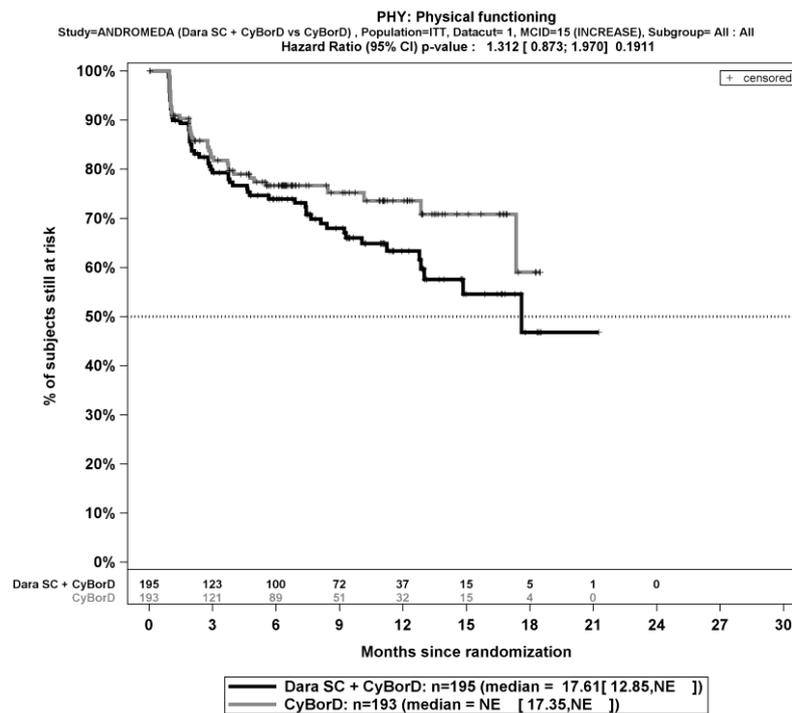
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

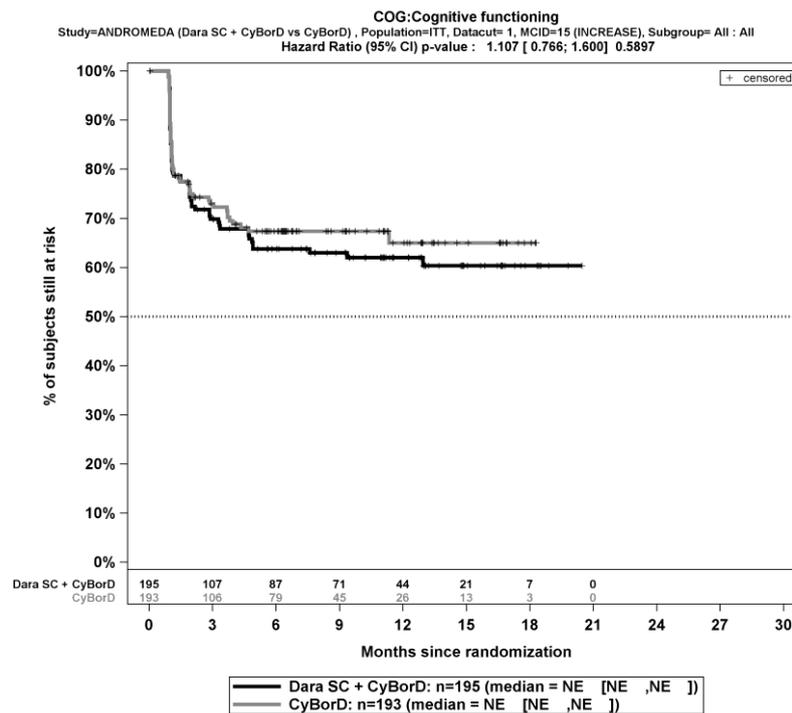
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

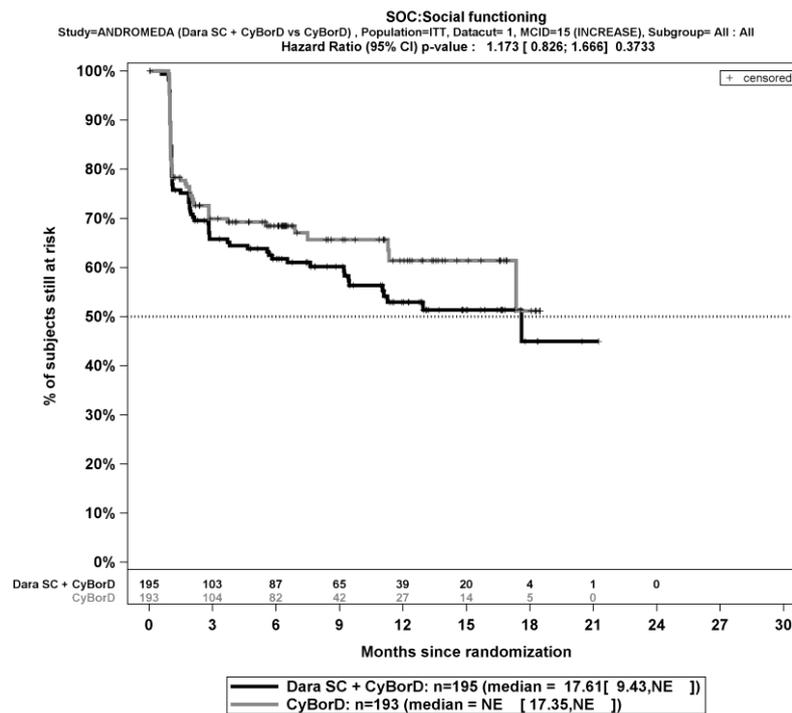
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-101: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	102/195 (52,3%)	4,70 [2,83; 7,36]	112/193 (58,0%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,80 [0,54; 1,19] p=0,2733	0,91 [0,76; 1,08] p=0,2765	-5,50% [-15,50%; 4,40%] p=0,2757	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2950
Rollenfunktion Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	111/195 (56,9%)	2,30 [1,91; 4,57]	121/193 (62,7%)	2,83 [1,97; 3,68]	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2652	0,91 [0,78; 1,07] p=0,2629	-5,50% [-15,20%; 4,10%] p=0,2619	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4446
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
Physische Funktion Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	70/195 (35,9%)	NA [9,30; NA]	80/193 (41,5%)	11,14 [4,86; NA]	0,80 [0,53; 1,20] p=0,2773	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2829	-5,30% [-14,90%; 4,30%] p=0,2799	0,83 [0,60; 1,16] p=0,2753

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

<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
ANDROMEDA	99/195 (50,8%)	5,58 [3,94; 7,85]	110/193 (57,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2447	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2467	-5,90% [-15,90%; 4,10%] p=0,2451	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0852
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
ANDROMEDA	111/195 (56,9%)	2,79 [1,91; 3,09]	115/193 (59,6%)	2,86 [2,00; 3,75]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6238	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6233	-2,50% [-12,30%; 7,40%] p=0,6233	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9314
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 102 Ereignisse (52,3 %) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (58,0 %). 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 4,70 Monate im Behandlungsarm und 2,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,66; 1,14]; p=0,2950).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 111 Ereignisse (56,9 %) und im Kontrollarm 121 Ereignisse (62,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,30 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,69; 1,17]; p=0,4446).

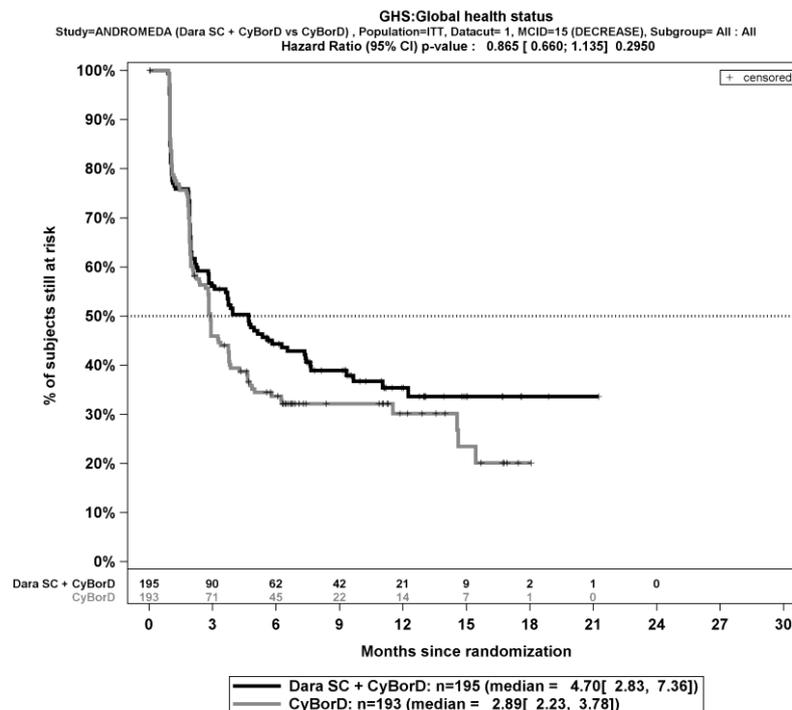
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 64 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (42,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,61 Monate im Behandlungsarm und 4,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 70 Ereignisse (35,9 %) und im Kontrollarm 80 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 wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,14 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,60; 1,16]; p=0,2753).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 99 Ereignisse (50,8 %) und im Kontrollarm 110 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 5,58 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,59; 1,03]; p=0,0852).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 111 Ereignisse (56,9 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (59,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9314).

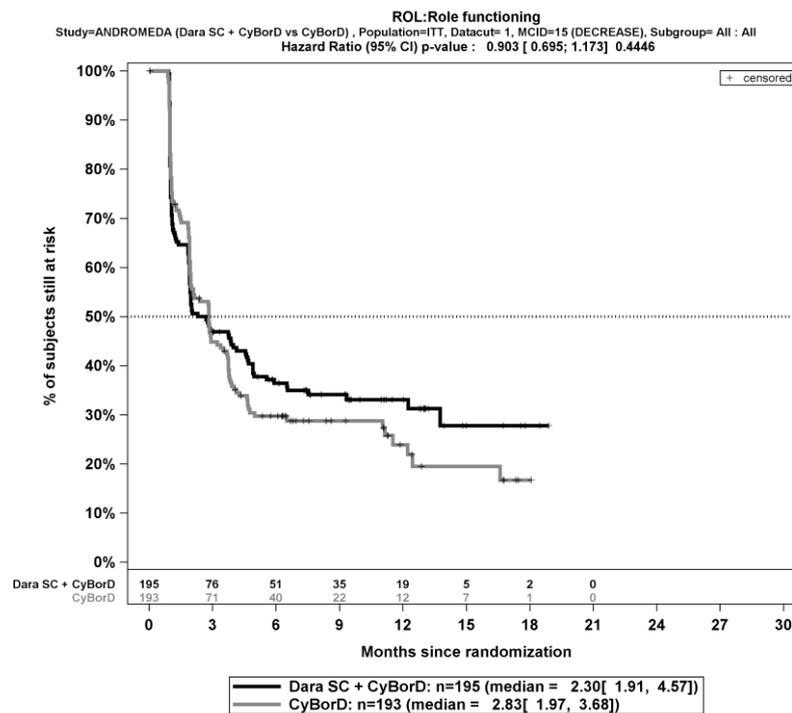
Die Abbildung 4-122, die Abbildung 4-123, die Abbildung 4-124, die Abbildung 4-125, die Abbildung 4-126 und die Abbildung 4-127 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

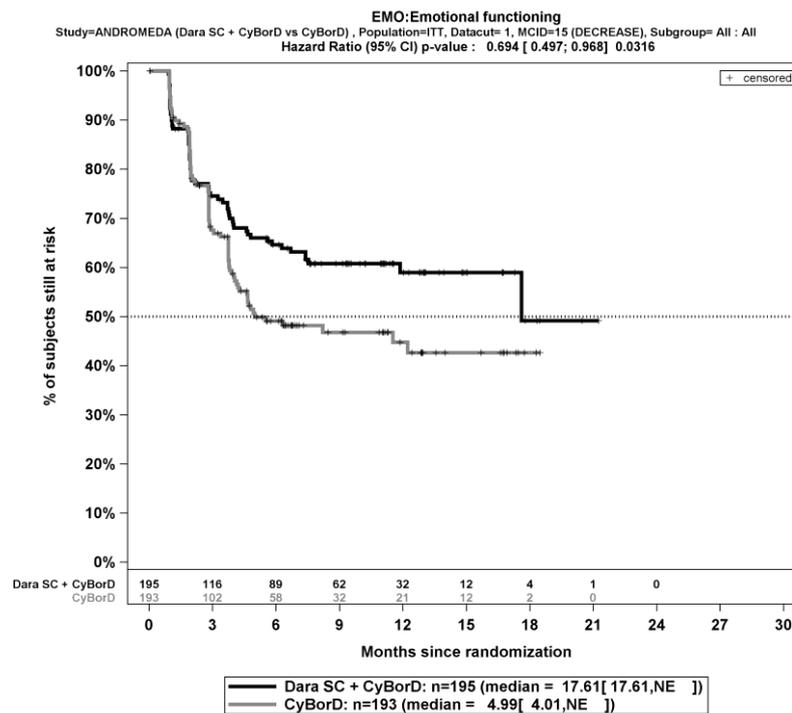
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

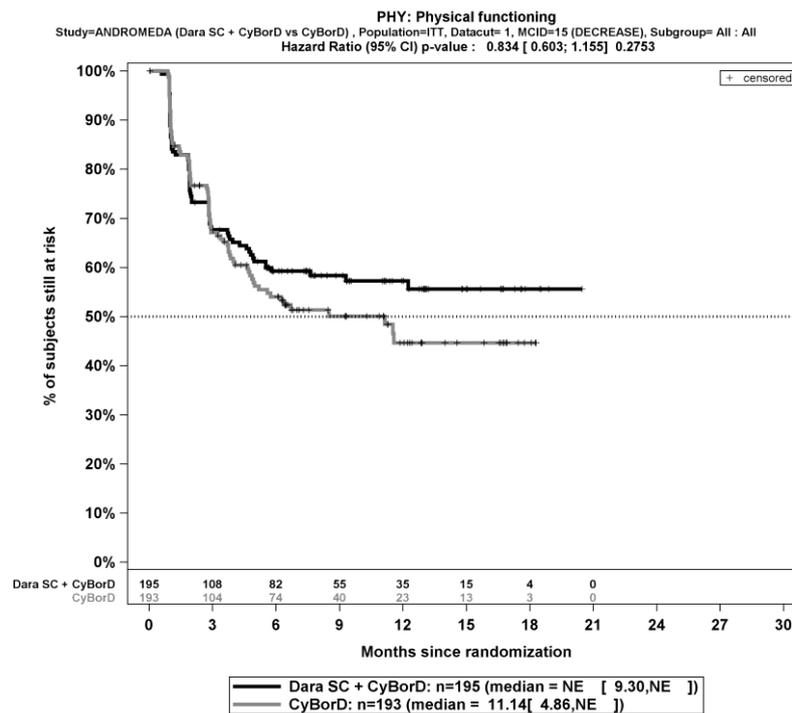
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

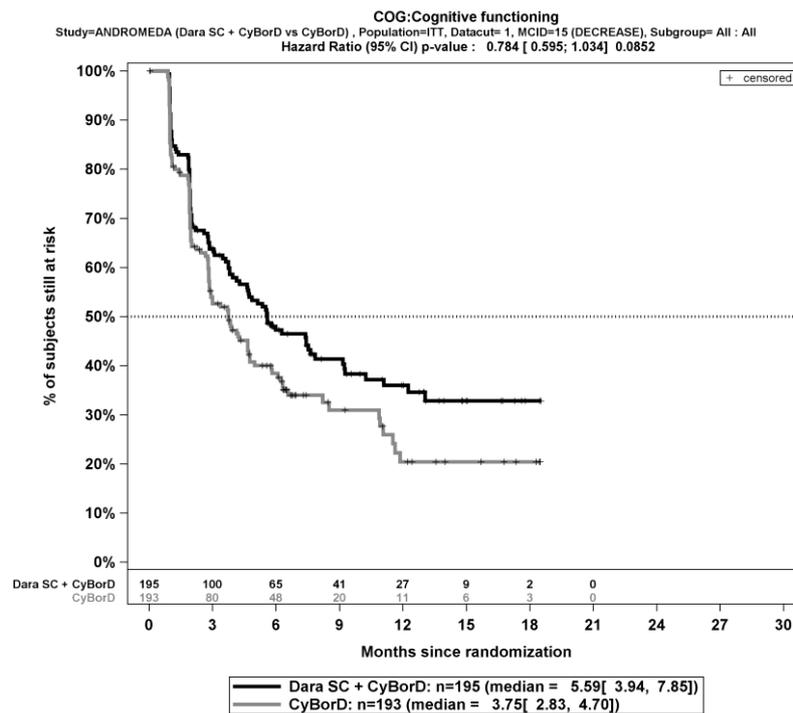
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

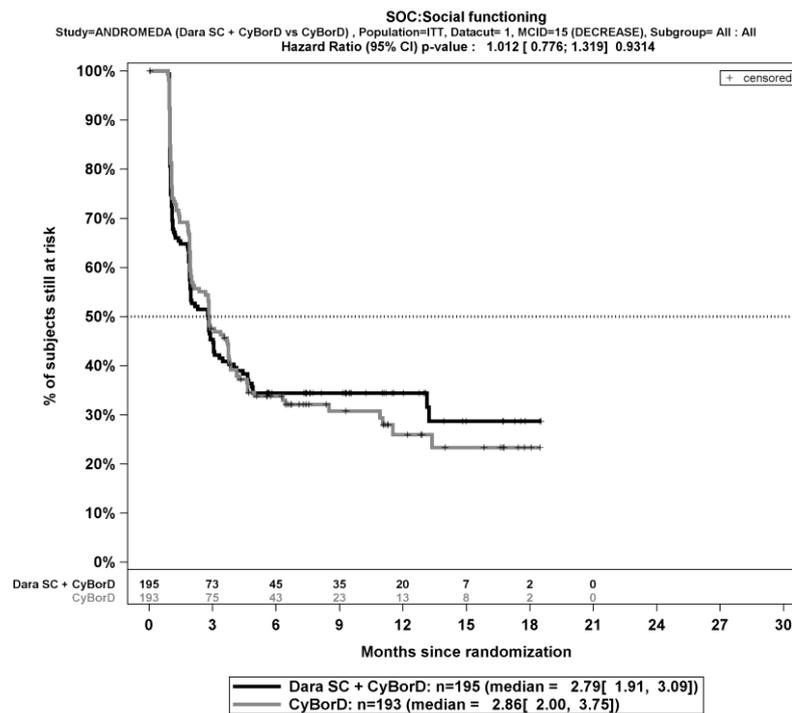
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.15 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen – RCT

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>Das Instrument SF-36v2 ist ein mehrdimensionales, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument SF-36v2 umfasst 36 Einzelfragen, die acht Domänen zugeordnet werden, aus denen zwei Summenskalen abgeleitet werden, die Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) und die Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS).</p> <p>MCS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalität (4 Fragen) • Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen) • Emotionale Rollenfunktion (3 Fragen) • Psychisches Wohlbefinden (5 Fragen) <p>PCS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Fragen) • Körperliche Rollenfunktion (4 Fragen) • Körperliche Schmerzen (2 Fragen) • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Fragen) <p>Die Frage zur Gesundheitsveränderung in den vergangenen 12 Monaten bleibt in der Auswertung der Summenskalen unberücksichtigt.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 4 Wochen (vergangene 4 Wochen). Die Fragen des Instruments werden mit Hilfe einer drei-, fünf- oder sechstufigen Likert-Skala beantwortet. Dabei ist die Fragestellung jeweils so gewählt, dass höhere Werte einen besseren Zustand beschreiben. Aus den Rohwerten der Fragen werden die Rohwerte der jeweiligen Dimension gebildet. Diese werden in einem nächsten Schritt gemäß dem SF-36v2-Manual (69) auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Die erhaltenen transformierten Domänen werden durch Bildung eines z-Scores auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen einer Normstichprobe normiert (69). Im Anschluss werden zur Berechnung der beiden Summenskalen die z-Scores aller acht Domänen mit ihrer jeweiligen Gewichtung addiert, wobei die unter der jeweiligen Summenskala genannten Domänen mit einem numerisch positiven und höheren Anteil in der jeweiligen Summenskala berücksichtigt werden (69). Die z-Scores der Summenskalen werden durch Multiplikation mit dem Faktor 10 und der Addition von 50 in T-Scores umgewandelt. Auf diese Weise wird für die Normstichprobe für die Summenskalen eine Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 erhalten. Ein T-Score über 50 in der jeweiligen Summenskala bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich mit der mittleren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Normbevölkerung.</p> <p><i>SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS:</i></p> <p>Ein höherer Wert in der jeweiligen Summenskala ist mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung in den Summenskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments SF-36v2 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 5 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 5 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 5 Punkte in der Summenskala MCS und in der Summenskala PCS operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in der Summenskala MCS und in der Summenskala PCS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite berichtet.</p> <p>Zur Ableitung des Schwellenwertes von 15 % der Skalenspannweite als Responsekriterium für die Summenskalen MCS und PCS des SF-36v2 werden die empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 1998 verwendet (63), da die z-Scores der Domänen auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der US-Population von 1998 als Normstichprobe gebildet wurden.</p> <p>Für den MCS beträgt das empirische Minimum 2,00 und das empirische Maximum 74,00 (63), sodass sich für den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite ein Schwellenwert von $(74,00-2,00)*0,15=10,80$ ergibt. Für die Summenskala MCS wird daher zusätzlich zu der \geq MCID 5 Punkte die Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,80 Punkte bzw. die Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,80 Punkte berichtet.</p> <p>Für den PCS beträgt das empirische Minimum 4,00 und das empirische Maximum 71,00 (63), sodass sich für den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite ein Schwellenwert von $(71,00-4,00)*0,15=10,05$ ergibt. Für die Summenskala MCS wird daher zusätzlich zu der \geq MCID 5 Punkte die Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,05 Punkte bzw. die Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10,05 Punkte berichtet.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
	<p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2.</p>

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2* *Summenskalen* 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
ANDROMEDA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument *SF-36v2* vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *SF-36v2* *Summenskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *SF-36v2* *Summenskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *SF-36v2* *Summenskalen* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *SF-36v2* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-104 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *SF-36v2* *Summenskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden

diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument SF-36v2 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-104 dargestellt.

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments SF-36v2 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 1. Datenschnitt

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	195		193		195		193	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					176 (90,3%)		175 (90,7%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	195	176 (90,3%)	193	175 (90,7%)	195	176 (90,3%)	193	175 (90,7%)
Zyklus 2 Tag 1	182	152 (83,5%)	179	155 (86,6%)	186	152 (81,7%)	189	155 (82,0%)
Zyklus 3 Tag 1	177	149 (84,2%)	163	146 (89,6%)	183	149 (81,4%)	180	146 (81,1%)
Zyklus 4 Tag 1	166	145 (87,3%)	151	137 (90,7%)	181	145 (80,1%)	178	137 (77,0%)
Zyklus 5 Tag 1	162	140 (86,4%)	134	125 (93,3%)	175	140 (80,0%)	176	125 (71,0%)
Zyklus 6 Tag 1	159	138 (86,8%)	121	109 (90,1%)	173	138 (79,8%)	175	109 (62,3%)
Zyklus 7 Tag 1	149	128 (85,9%)			170	128 (75,3%)	173	
Zyklus 9 Tag 1	129	106 (82,2%)			170	106 (62,4%)	171	
Zyklus 11 Tag 1	106	89 (84,0%)			169	89 (52,7%)	169	
Zyklus 13 Tag 1	79	67 (84,8%)			168	67 (39,9%)	169	

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Zyklus 15 Tag 1	57	46 (80,7%)			168	46 (27,4%)	167	
Zyklus 17 Tag 1	40	37 (92,5%)			168	37 (22,0%)	166	
Zyklus 19 Tag 1	23	19 (82,6%)			168	19 (11,3%)	165	
Zyklus 21 Tag 1	10	7 (70,0%)			168	7 (4,2%)	164	
Zyklus 23 Tag 1	1	1 (100,0%)			168	1 (0,6%)	164	

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-Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROSF01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes SF-36v2 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VCd-Arm, 90,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 21 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes SF-36v2 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VCd-Arm, 90,7 % im VCd-Arm).

Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 7 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach im Zyklus 6 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VCd-Arm für 176 Studienteilnehmer (90,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument SF-36v2 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 175 Studienteilnehmer (90,7 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument SF-36v2 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.15.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen – Verlaufswerte

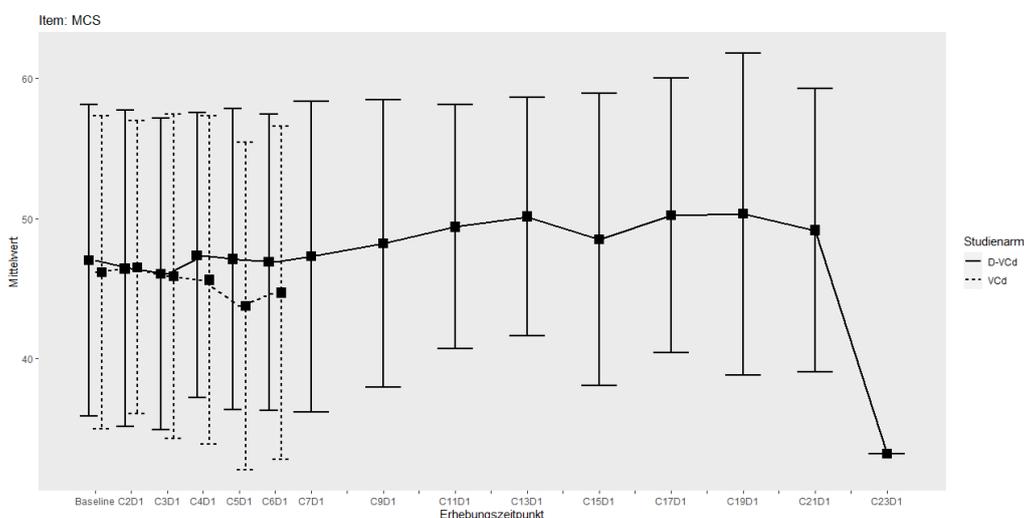
Tabelle 4-105: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>SF-36v2 MCS</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	176	47,03	11,105	175	46,15	11,148
Zyklus 2 Tag 1	152	46,42	11,286	155	46,51	10,459
Zyklus 3 Tag 1	149	46,03	11,095	146	45,87	11,542
Zyklus 4 Tag 1	145	47,37	10,160	137	45,61	11,708
Zyklus 5 Tag 1	140	47,10	10,724	125	43,74	11,673
Zyklus 6 Tag 1	138	46,89	10,569	109	44,70	11,903
Zyklus 7 Tag 1	128	47,29	11,081			

ANDROMEDA						
SF-36v2 MCS	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 9 Tag 1	106	48,22	10,227			
Zyklus 11 Tag 1	89	49,40	8,705			
Zyklus 13 Tag 1	67	50,13	8,500			
Zyklus 15 Tag 1	46	48,50	10,401			
Zyklus 17 Tag 1	37	50,22	9,794			
Zyklus 19 Tag 1	19	50,32	11,467			
Zyklus 21 Tag 1	7	49,16	10,112			
Zyklus 23 Tag 1	1	33,22	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROSF08 (70).

In der Abbildung 4-128 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROSF08 (70).

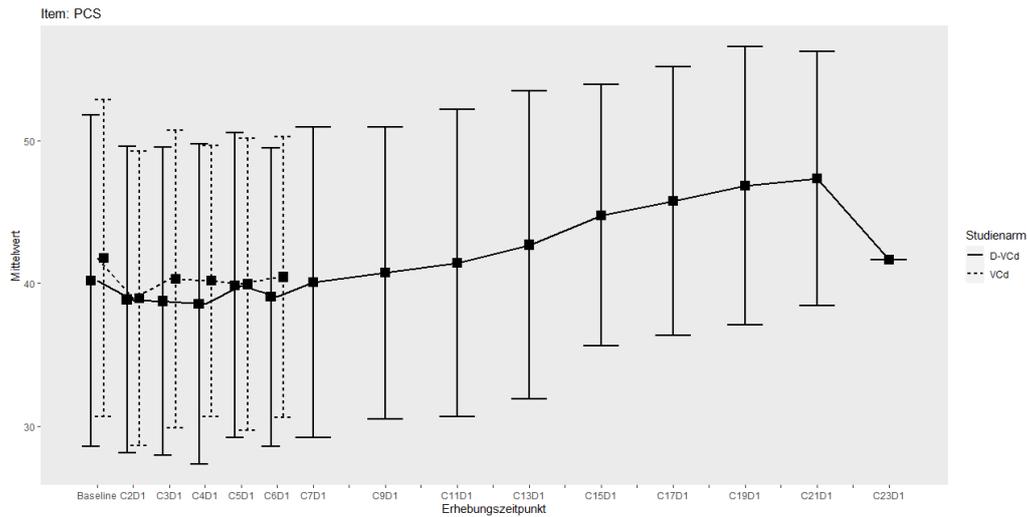
Abbildung 4-128: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-106: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
<i>SF-36v2 PCS</i>	D-VCd			VCd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	195			193		
Baseline	176	40,19	11,610	175	41,75	11,070
Zyklus 2 Tag 1	152	38,85	10,745	155	38,93	10,293
Zyklus 3 Tag 1	149	38,74	10,784	146	40,29	10,408
Zyklus 4 Tag 1	145	38,55	11,212	137	40,16	9,474
Zyklus 5 Tag 1	140	39,84	10,668	125	39,93	10,234
Zyklus 6 Tag 1	138	39,04	10,436	109	40,42	9,834
Zyklus 7 Tag 1	128	40,05	10,856			
Zyklus 9 Tag 1	106	40,73	10,220			
Zyklus 11 Tag 1	89	41,41	10,746			
Zyklus 13 Tag 1	67	42,68	10,778			
Zyklus 15 Tag 1	46	44,75	9,146			
Zyklus 17 Tag 1	37	45,75	9,378			
Zyklus 19 Tag 1	19	46,83	9,726			
Zyklus 21 Tag 1	7	47,34	8,903			
Zyklus 23 Tag 1	1	41,65	NA			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROSF07 (70).

In der Abbildung 4-129 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: C: Zyklus (Cycle); D: Tag (Day); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TPROSF07 (70).

Abbildung 4-129: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.15.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte								
ANDROMEDA	90/195 (46,2%)	5,91 [3,81; 9,66]	81/193 (42,0%)	6,44 [3,98; NA]	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4158	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4145	4,10% [-5,70%; 13,90%] p=0,4135	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9006
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte								
ANDROMEDA	80/195 (41,0%)	10,05 [6,50; 12,98]	58/193 (30,1%)	17,35 [15,84; NA]	1,63 [1,06; 2,50] p=0,0253	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0259	10,80% [1,50%; 20,10%] p=0,0234	1,33 [0,95; 1,88] p=0,0996
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte								
ANDROMEDA	101/195 (51,8%)	3,81 [2,89; 5,52]	101/193 (52,3%)	3,81 [2,86; 4,99]	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9381	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9381	-0,40% [-10,30%; 9,50%] p=0,9381	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8740
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte								
ANDROMEDA	94/195 (48,2%)	3,94 [2,83; 12,91]	116/193 (60,1%)	2,83 [1,97; 3,71]	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0206	0,81 [0,67; 0,97] p=0,0209	-11,70% [-21,50%; -1,90%] p=0,0190	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0509
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte								
ANDROMEDA	52/195 (26,7%)	NA [NA; NA]	48/193 (24,9%)	18,50 [NA; NA]	1,08 [0,68; 1,69] p=0,7489	1,06 [0,75; 1,48] p=0,7501	1,40% [-7,30%; 10,20%] p=0,7501	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6324

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

SF-36v2	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte								
ANDROMEDA	41/195 (21,0%)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,07; 3,29] p=0,0256	1,67 [1,06; 2,62] p=0,0277	8,40% [1,10%; 15,60%] p=0,0243	1,56 [0,94; 2,59] p=0,0880
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte								
ANDROMEDA	68/195 (34,9%)	14,92 [9,30; NA]	69/193 (35,8%)	NA [6,21; NA]	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8611	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8594	-0,90% [-10,30%; 8,60%] p=0,8595	0,93 [0,67; 1,31] p=0,6884
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte								
ANDROMEDA	58/195 (29,7%)	19,32 [19,32; NA]	71/193 (36,8%)	12,45 [8,51; NA]	0,74 [0,48; 1,12] p=0,1513	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1547	-6,90% [-16,30%; 2,50%] p=0,1514	0,76 [0,53; 1,07] p=0,1170

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

SF-36v2	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Verbesserung: Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MCS Verbesserung* \geq *MCID 5 Punkte* im Behandlungsarm 90 Ereignisse (46,2%) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (42,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,91 Monate im Behandlungsarm und 6,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,75; 1,38]; p=0,9006).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PCS Verbesserung* \geq *MCID 5 Punkte* im Behandlungsarm 80 Ereignisse (41,0%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (30,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,06; 2,50]; p=0,0253), das Relative Risiko (RR=1,36 [1,04; 1,78]; p=0,0259) und die Risikodifferenz (RD=10,80% [1,50%; 20,10%]; p=0,0234) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,05 Monate im Behandlungsarm und 17,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,95; 1,88]; p=0,0996).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte* im Behandlungsarm 101 Ereignisse (51,8%) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (52,3%). 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 3,81 Monate im Behandlungsarm und 3,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,74; 1,29]; p=0,8740).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (48,2%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (60,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,62 [0,41; 0,93]; p=0,0206), das Relative Risiko (RR=0,81 [0,67; 0,97]; p=0,0209) und die Risikodifferenz (RD=-11,70% [-21,50%; -1,90%]; p=0,0190) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,94 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,58; 1,00]; p=0,0509).

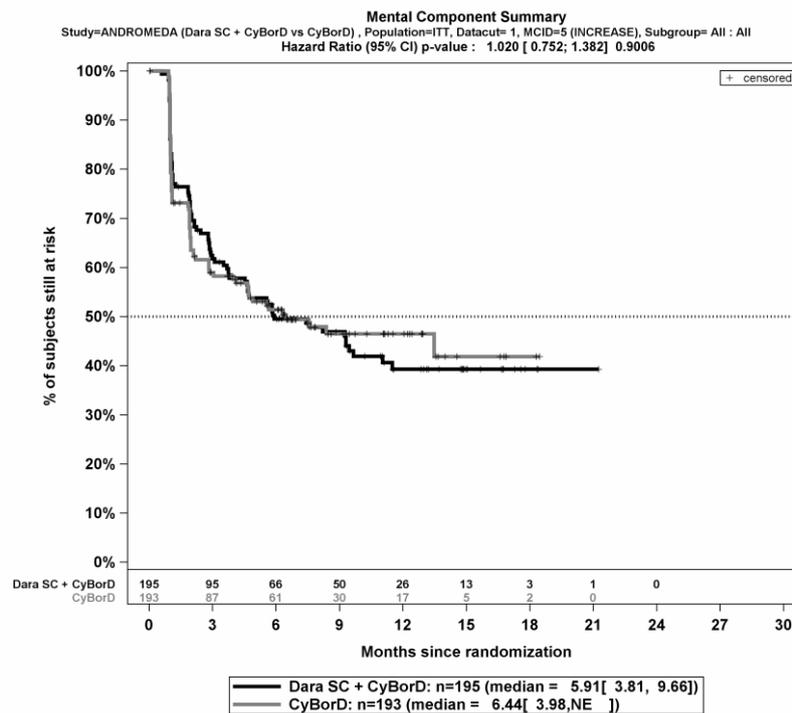
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MCS Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10,80 Punkte* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (24,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,61; 1,35]; p=0,6324).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PCS Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10,05 Punkte* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (21,0%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (12,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,88 [1,07; 3,29]; p=0,0256), das Relative Risiko (RR=1,67 [1,06; 2,62]; p=0,0277) und die Risikodifferenz (RD=8,40% [1,10%; 15,60%]; p=0,0243) 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=1,56 [0,94; 2,59]; p=0,0880).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MCS Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10,80 Punkte* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (34,9%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (35,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,92 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,67; 1,31]; p=0,6884).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PCS Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10,05 Punkte* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (29,7%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (36,8%). 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 19,32 Monate im Behandlungsarm und 12,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,53; 1,07]; p=0,1170).

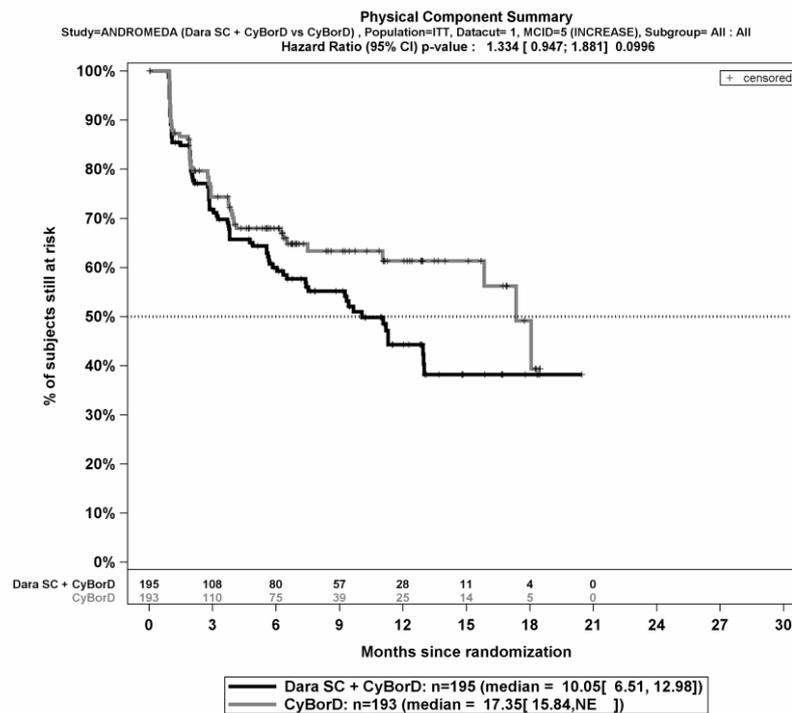
Die Abbildung 4-130 und die Abbildung 4-131 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *MCS Verbesserung* \geq *MCID 5 Punkte* bzw. *PCS Verbesserung* \geq *MCID 5 Punkte*, die Abbildung 4-132 und die Abbildung 4-133 für die Endpunkte *MCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte* bzw. *PCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte*, die Abbildung 4-134 und die Abbildung 4-135 für die Endpunkte *MCS Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10,80 Punkte* bzw. *PCS Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10,05 Punkte* und die Abbildung 4-136 und die Abbildung 4-137 für die Endpunkte *MCS Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10,80 Punkte* bzw. *PCS Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10,05 Punkte* jeweils für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

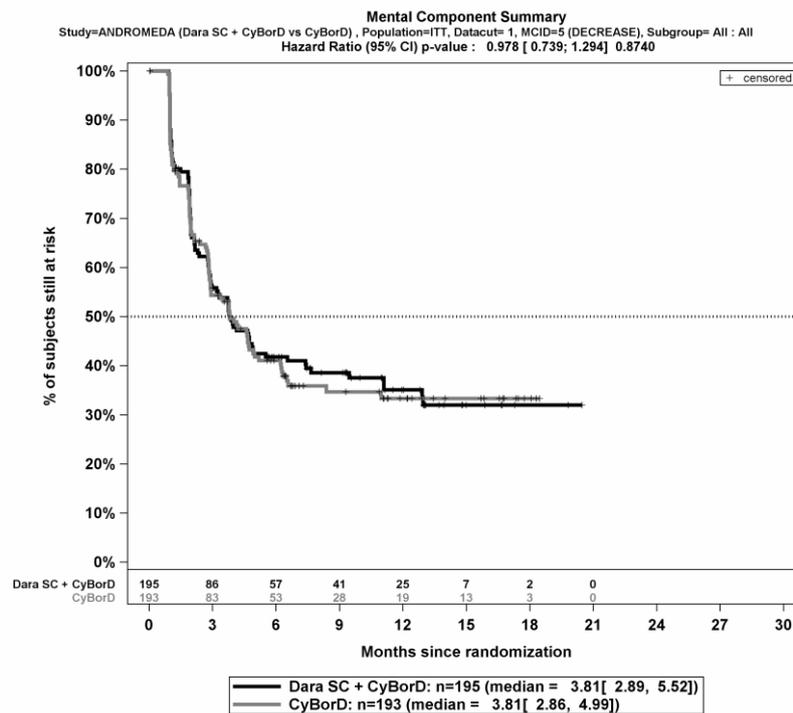
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verbesserung* \geq *MCID* 5 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

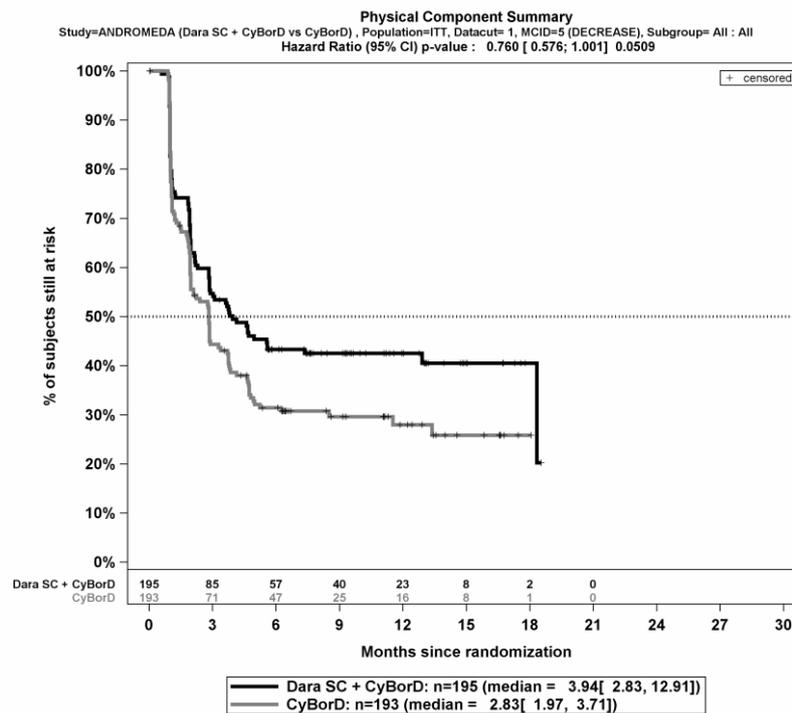
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq MCID 5 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

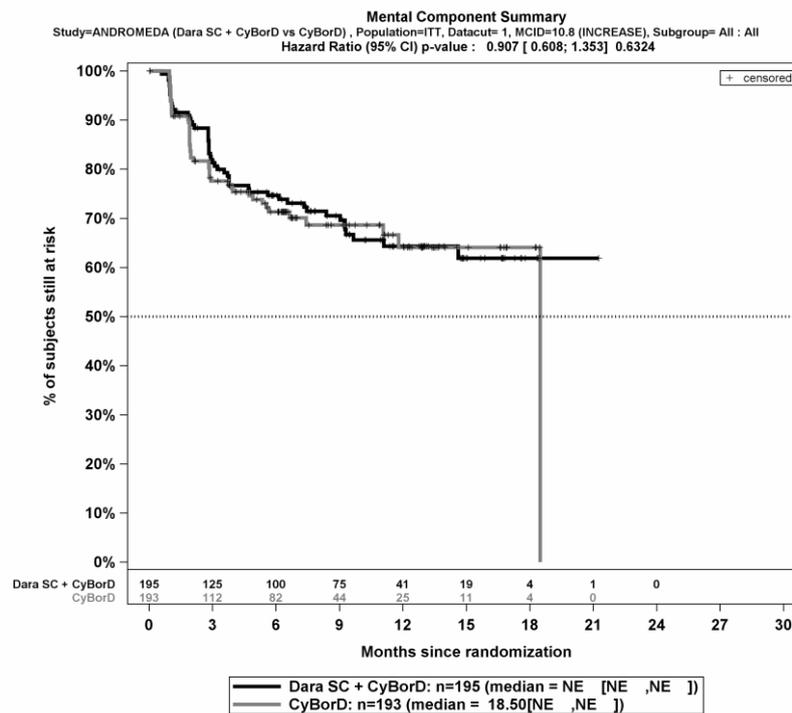
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

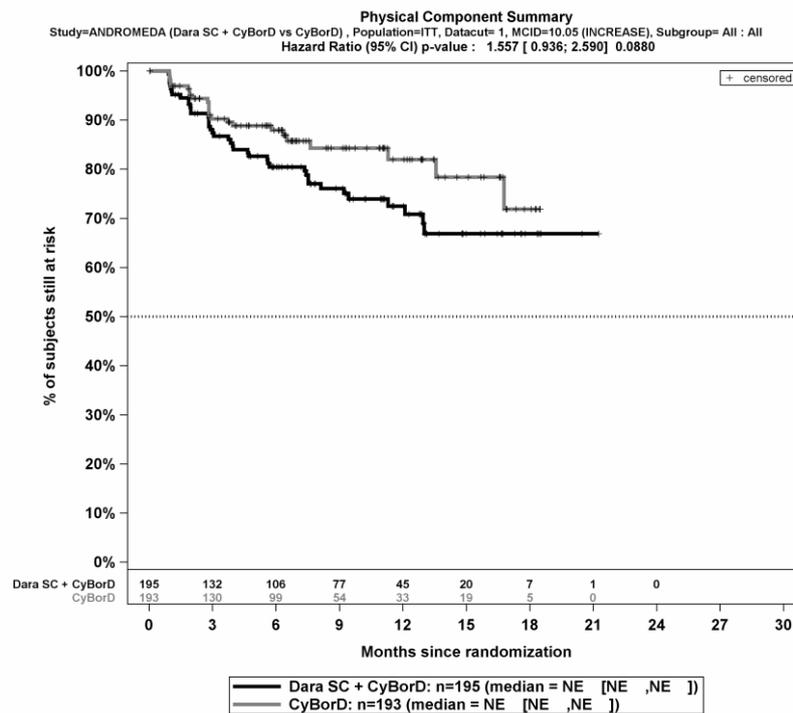
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verschlechterung* \geq MCID 5 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

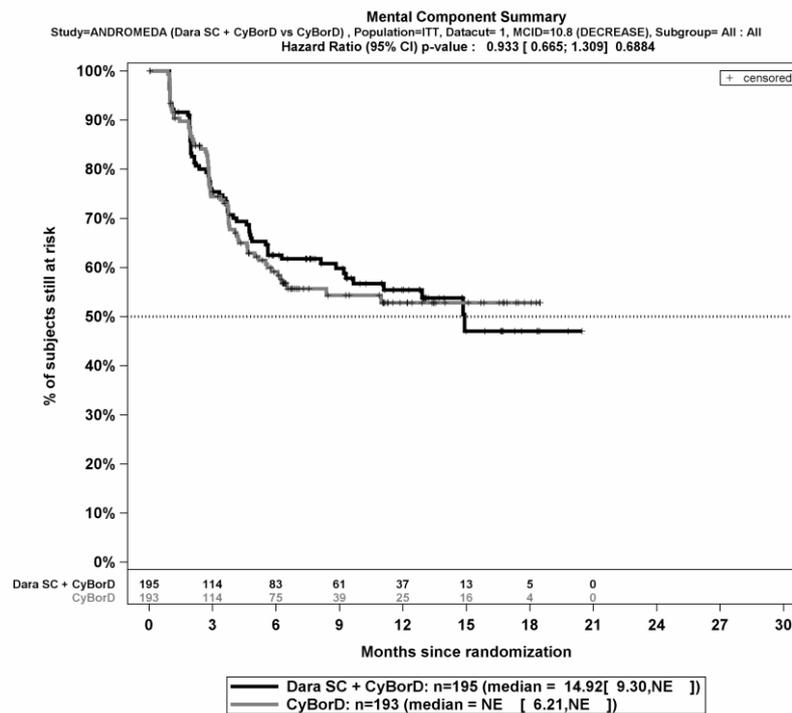
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verbesserung* \geq Schwellenwert 10,80 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

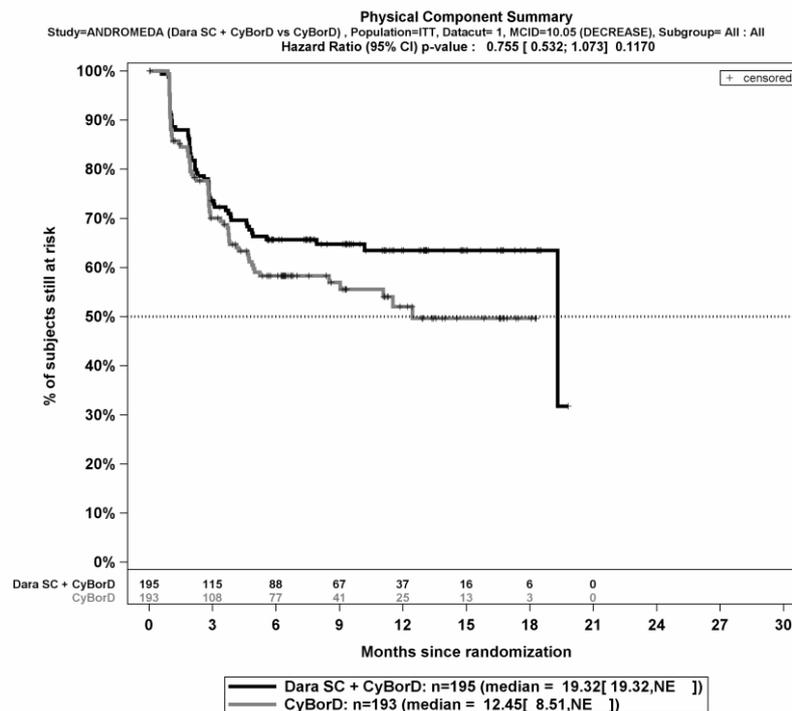
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq Schwellenwert 10,05 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10,80 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10,05 Punkte, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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 die randomisierte kontrollierte Studie ANDROMEDA zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.16 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 4-108: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	<p>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 Anti-Plasmazelltherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert.</p> <p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der jüngsten Version (hier: 22.1) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wird ein Studienteilnehmer auf jeder Ebene (SOC und/oder PT) bei der Angabe der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse erfasst wurden.</p> <p>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 vorhergehenden Berichterstattung liegt und die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (z. B. Toxizitätsgrad, Schweregrad, ergriffene Maßnahmen) zwischen diesen beiden unterschiedlich sind, werden diese beiden Berichterstattungen miteinander verknüpft und als 1 Ereignis gezählt.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag vor Beginn der nachfolgenden Antitumorthherapie, 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 • jedes 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 <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Gesamtrate für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)

Studie	Operationalisierung
	<p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) (nur für den D-VCd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab gekennzeichnet) • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab (als SOC-Aggregation inkl. der korrespondierenden PT) (nur für den D-VCd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab gekennzeichnet) • PT Neutropenie • PT Anämie • PT Thrombozytopenie • PT Lymphopenie • PT Leukopenie • SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) • SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen • COVID-19 • PT Reaktivierung eines Herpes zoster • PT Reaktivierung einer Hepatitis B • PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger (Spezifizierung in Anhang 4-H) • HLT Periphere Neuropathien NEC • SOC Herzerkrankungen • SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege • SOC Leber- und Gallenerkrankungen • Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens)

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Darstellung erfolgt mit Ausnahme der Sekundärmalignome jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen innerhalb der Safety-Population.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 14.02.2020</p>
<p>Abkürzungen: CRF: Erhebungsbogen (Case Report Form); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, NCI: National Cancer Institute; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); 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; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; z. B.: zum Beispiel.</p>	

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

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

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANDROMEDA						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: bezogen sowohl auf den Therapieabbruch ≥ 1 Therapiekomponente als auch auf alle Therapiekomponenten						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<p>Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von besonderem Interesse.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 1,03 % ((195-193)/195), für den VCd-Arm 2,59 % ((193-188)/193). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über maximal 6 Zyklen. 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-VCd-Arm als auch im VCd-Arm zum 1. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren haben (D-VCd-Arm: 97,9 %, VCd-Arm: 98,4 %) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-VCd-Arm 61,7 % und im VCd-Arm 60,6 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch jeweils ca. 40 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 3,61 Monaten (D-VCd-Arm) bzw. 3,48 Monaten (VCd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-VCd: 10,58 Monate, VCd: 6,28 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 1. Datenschnitt seltener auf (D-VCd-Arm: 43,0 %, VCd-Arm: 36,2 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* ist noch nicht erreicht, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* nicht ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie ANDROMEDA 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 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignisse* für den 1. Datenschnitt der Studie ANDROMEDA dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.16.1). Darauf folgend werden die *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt (Abschnitt 4.3.1.3.1.16.2). Anschließend werden die *UE* von *besonderem Interesse* präsentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.16.3).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

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

4.3.1.3.1.16.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCTTabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	189/193 (97,9%)	0,10 [0,07; 0,13]	185/188 (98,4%)	0,18 [0,10; 0,26]	0,75 [0,17; 3,37] p=0,7123	0,99 [0,97; 1,02] p=0,7108	-0,50% [-3,20%; 2,20%] p=0,7116	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1913
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	119/193 (61,7%)	3,61 [2,40; 4,86]	114/188 (60,6%)	3,48 [2,53; 4,40]	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7487	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7499	1,60% [-8,00%; 11,10%] p=0,7492	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9093
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	83/193 (43,0%)	NA [11,96; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,90; 2,13] p=0,1355	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1410	7,20% [-2,30%; 16,60%] p=0,1361	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9428
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,59; 2,28] p=0,6691	1,14 [0,62; 2,12] p=0,6705	1,30% [-4,70%; 7,30%] p=0,6699	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,36; 2,70] p=0,9832	0,99 [0,37; 2,62] p=0,9832	0,00% [-4,10%; 4,00%] p=0,9831	0,84 [0,30; 2,31] p=0,7333

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

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 28 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 189 Ereignisse (97,9 %) und im Kontrollarm 185 Ereignisse (98,4 %). 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 0,10 Monate im Behandlungsarm und 0,18 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,93; 1,42]; p=0,1913).

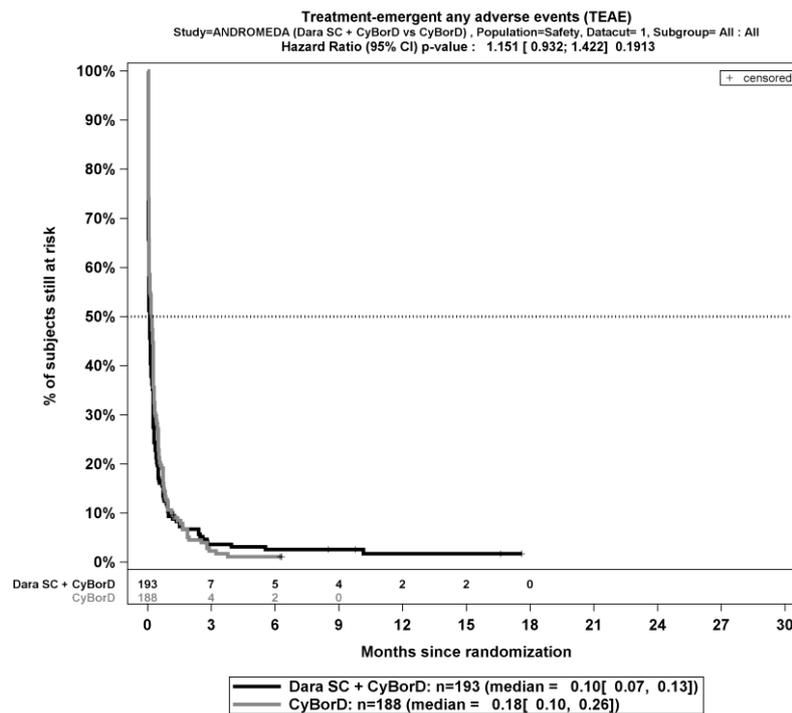
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 119 Ereignisse (61,7 %) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (60,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,61 Monate im Behandlungsarm und 3,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (43,0 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (36,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9428).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (10,4 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (4,3 %). 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=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333).

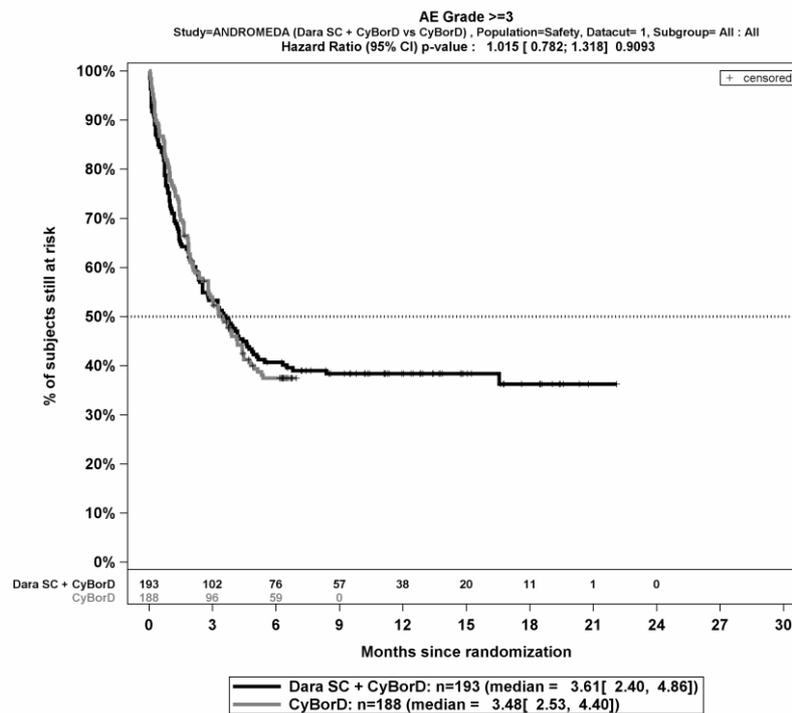
Die Abbildung 4-138, die Abbildung 4-139, die Abbildung 4-140, die Abbildung 4-141 und die Abbildung 4-142 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

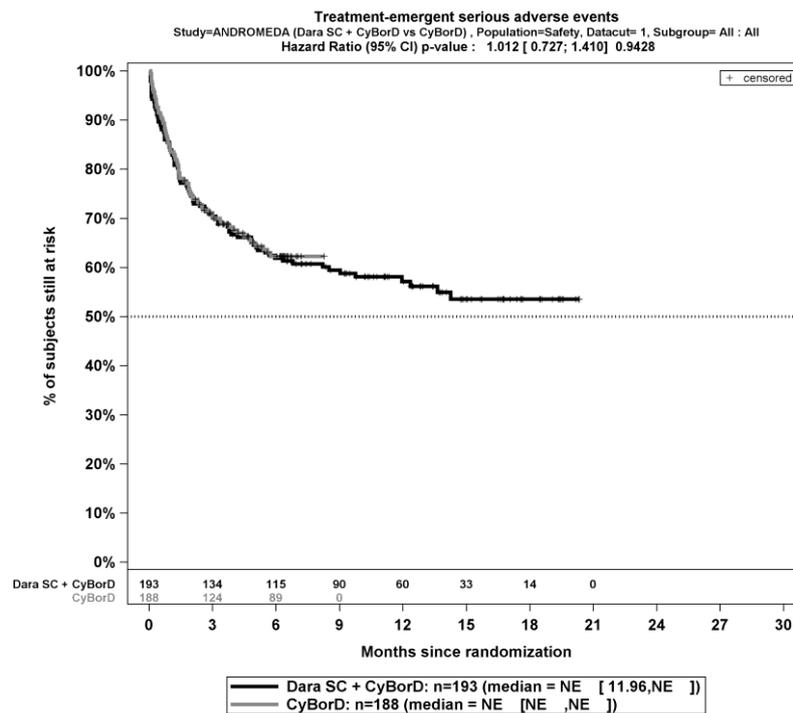
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

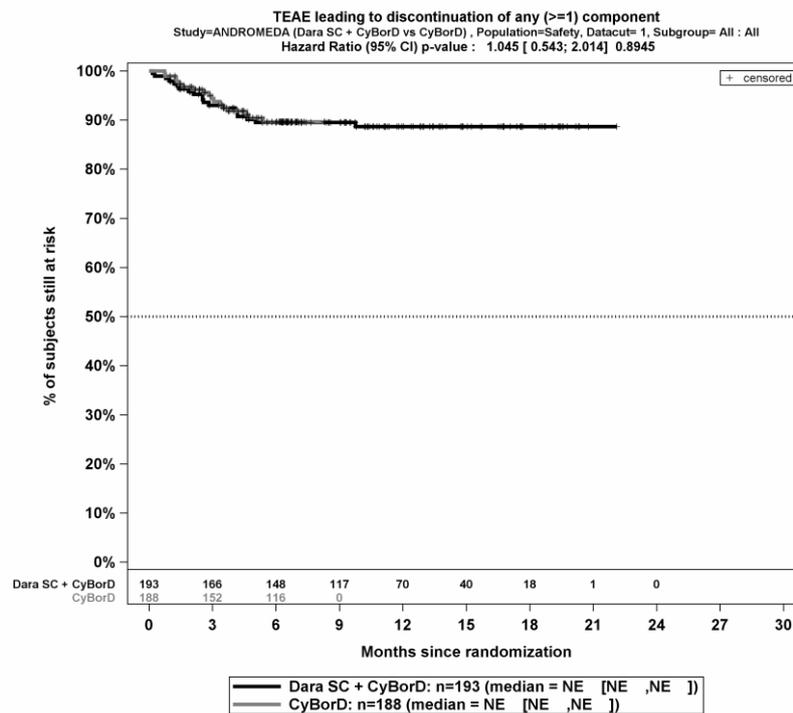
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

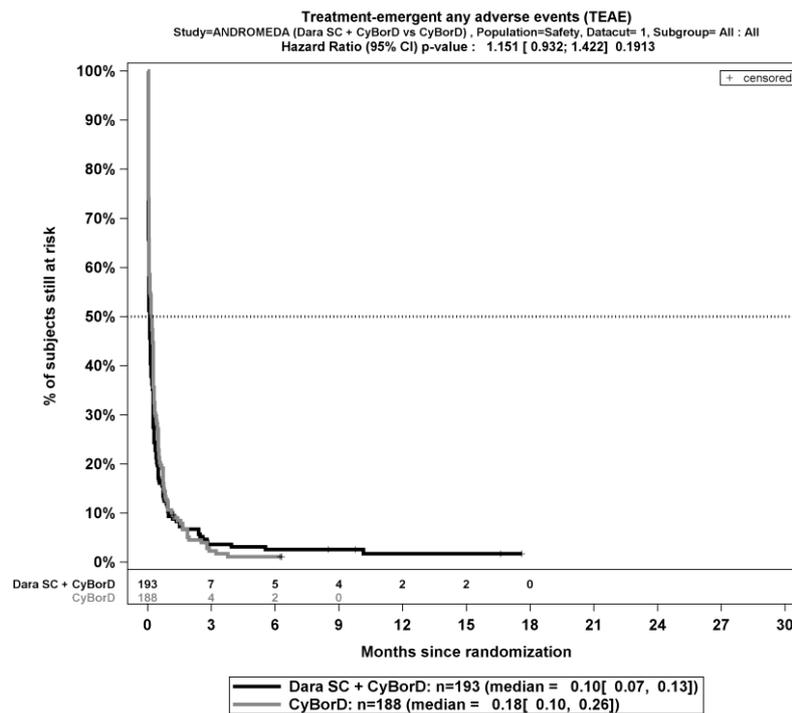
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Tabelle 4-111: 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

<i>Jegliche UE</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Gesamtrate	189/193 (97,9%)	0,10 [0,07; 0,13]	185/188 (98,4%)	0,18 [0,10; 0,26]	0,75 [0,17; 3,37] p=0,7123	0,99 [0,97; 1,02] p=0,7108	-0,50% [-3,20%; 2,20%] p=0,7116	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1913
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	147/193 (76,2%)	0,99 [0,72; 1,58]	138/188 (73,4%)	1,18 [0,95; 1,84]	1,17 [0,73; 1,87] p=0,5153	1,04 [0,93; 1,17] p=0,5140	2,90% [-5,70%; 11,50%] p=0,5128	1,12 [0,88; 1,41] p=0,3632
Ödem peripher	69/193 (35,8%)	NA [NA; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,64; 1,48] p=0,9122	0,98 [0,75; 1,29] p=0,9130	-0,50% [-10,20%; 9,20%] p=0,9130	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8839
Ermüdung	52/193 (26,9%)	NA [NA; NA]	53/188 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8274	0,96 [0,70; 1,33] p=0,8271	-1,00% [-9,70%; 7,80%] p=0,8270	0,93 [0,63; 1,37] p=0,7178
Asthenie	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,88; 2,92] p=0,1215	1,52 [0,89; 2,59] p=0,1272	5,40% [-1,40%; 12,30%] p=0,1196	1,43 [0,81; 2,53] p=0,2218

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fieber	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,83; 3,22] p=0,1569	1,52 [0,85; 2,74] p=0,1575	4,50% [-1,60%; 10,50%] p=0,1506	1,46 [0,77; 2,74] p=0,2461
Erythem an der Injektionsstelle	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6124	0,86 [0,47; 1,55] p=0,6100	-1,60% [-7,70%; 4,50%] p=0,6105	0,82 [0,43; 1,54] p=0,5316
Schüttelfrost	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,49 [0,76; 8,15] p=0,1233	2,42 [0,76; 7,69] p=0,1354	3,00% [-0,70%; 6,70%] p=0,1161	2,42 [0,76; 7,74] p=0,1349
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	142/193 (73,6%)	0,85 [0,53; 1,54]	134/188 (71,3%)	1,15 [0,72; 1,68]	1,14 [0,73; 1,80] p=0,5604	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5635	2,60% [-6,30%; 11,50%] p=0,5610	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5039
Diarrhö	69/193 (35,8%)	NA [16,20; NA]	57/188 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,84; 1,97] p=0,2541	1,18 [0,89; 1,58] p=0,2546	5,60% [-3,90%; 15,00%] p=0,2509	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9287
Obstipation	66/193 (34,2%)	NA [NA; NA]	54/188 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2438	1,19 [0,89; 1,60] p=0,2443	5,50% [-3,70%; 14,70%] p=0,2409	1,23 [0,86; 1,77] p=0,2567
Übelkeit	52/193 (26,9%)	NA [NA; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,62; 1,52] p=0,8909	0,98 [0,70; 1,36] p=0,8903	-0,60% [-9,60%; 8,30%] p=0,8900	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4634
Erbrechen	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,67; 2,30] p=0,4993	1,20 [0,70; 2,06] p=0,4983	2,30% [-4,30%; 8,80%] p=0,4964	0,99 [0,55; 1,80] p=0,9777

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abdominalschmerz	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,49; 1,95] p=0,9527	0,98 [0,53; 1,81] p=0,9525	-0,20% [-6,00%; 5,70%] p=0,9526	0,70 [0,35; 1,43] p=0,3290
Schmerzen Oberbauch	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,56; 2,57] p=0,6436	1,18 [0,58; 2,38] p=0,6431	1,30% [-4,10%; 6,60%] p=0,6419	1,11 [0,53; 2,33] p=0,7914
Bauch aufgetrieben	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,42] p=0,8713	1,07 [0,50; 2,29] p=0,8706	0,40% [-4,50%; 5,40%] p=0,8700	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6749
Dyspepsie	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,31] p=0,1454	0,49 [0,19; 1,30] p=0,1544	-3,20% [-7,50%; 1,10%] p=0,1438	0,40 [0,14; 1,13] p=0,0822
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	127/193 (65,8%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	1,68 [1,11; 2,54] p=0,0151	1,23 [1,04; 1,45] p=0,0153	12,30% [2,50%; 22,00%] p=0,0136	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4763
Infektion der oberen Atemwege	50/193 (25,9%)	NA [16,23; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,64; 5,00] p=0,0001	2,38 [1,49; 3,80] p=0,0003	15,20% [7,50%; 22,80%] p=0,0001	1,70 [0,99; 2,91] p=0,0523
Pneumonie	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,86; 3,86] p=0,1141	1,72 [0,87; 3,38] p=0,1169	4,60% [-1,00%; 10,10%] p=0,1088	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7191
Nasopharyngitis	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,82; 3,86] p=0,1391	1,70 [0,83; 3,48] p=0,1450	4,10% [-1,30%; 9,50%] p=0,1367	1,23 [0,56; 2,71] p=0,6098

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Konjunktivitis	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,85; 7,27] p=0,0889	2,37 [0,85; 6,58] p=0,0992	3,60% [-0,50%; 7,70%] p=0,0847	2,13 [0,74; 6,11] p=0,1601
Herpes zoster	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6271	0,81 [0,36; 1,86] p=0,6267	-1,20% [-5,90%; 3,50%] p=0,6247	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Hordeolum	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,28; 1,78] p=0,4573	0,72 [0,30; 1,73] p=0,4596	-1,70% [-6,10%; 2,70%] p=0,4596	0,65 [0,26; 1,64] p=0,3611
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	116/193 (60,1%)	2,92 [1,84; 4,01]	103/188 (54,8%)	3,75 [2,56; 5,85]	1,24 [0,82; 1,86] p=0,3101	1,09 [0,92; 1,30] p=0,3084	5,20% [-4,80%; 15,10%] p=0,3075	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3366
Periphere sensorische Neuropathie	60/193 (31,1%)	NA [NA; NA]	37/188 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,13; 2,90] p=0,0138	1,55 [1,09; 2,21] p=0,0146	11,00% [2,40%; 19,70%] p=0,0124	1,39 [0,92; 2,11] p=0,1219
Schwindelgefühl	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,63; 1,97] p=0,6990	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7032	1,40% [-5,80%; 8,50%] p=0,7028	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7410
Kopfschmerz	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,73; 2,71] p=0,3045	1,34 [0,76; 2,37] p=0,3039	3,30% [-2,90%; 9,60%] p=0,2990	1,29 [0,70; 2,39] p=0,4190
Geschmacksstörung	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,59; 2,94] p=0,5013	1,29 [0,61; 2,71] p=0,5021	1,70% [-3,30%; 6,80%] p=0,5015	1,28 [0,58; 2,79] p=0,5388

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Parästhesie	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,57; 2,79] p=0,5746	1,24 [0,59; 2,58] p=0,5741	1,50% [-3,60%; 6,60%] p=0,5705	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6836
Synkope	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,51; 2,54] p=0,7608	1,12 [0,53; 2,35] p=0,7618	0,80% [-4,20%; 5,80%] p=0,7610	1,10 [0,51; 2,38] p=0,8091
Neuralgie	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,86; 8,52] p=0,0789	2,67 [0,84; 8,48] p=0,0968	3,50% [-0,40%; 7,40%] p=0,0774	2,08 [0,64; 6,78] p=0,2233
Tremor	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,40 [1,16; 25,22] p=0,0178	5,12 [1,13; 23,16] p=0,0341	4,30% [0,80%; 7,70%] p=0,0162	4,86 [1,06; 22,24] p=0,0414
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	105/193 (54,4%)	6,24 [3,88; 12,03]	74/188 (39,4%)	NA [6,04; NA]	1,84 [1,22; 2,78] p=0,0032	1,38 [1,11; 1,72] p=0,0038	15,00% [5,10%; 24,80%] p=0,0030	1,34 [0,99; 1,82] p=0,0607
Dyspnoe	44/193 (22,8%)	NA [NA; NA]	32/188 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,88; 2,48] p=0,1380	1,35 [0,91; 2,02] p=0,1386	6,00% [-1,90%; 13,90%] p=0,1347	1,14 [0,71; 1,84] p=0,5788
Husten	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,98; 3,29] p=0,0567	1,66 [0,98; 2,83] p=0,0608	6,70% [-0,10%; 13,50%] p=0,0551	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3735
Schmerzen im Oropharynx	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,52 [0,86; 7,42] p=0,0876	2,38 [0,85; 6,63] p=0,0968	3,60% [-0,50%; 7,70%] p=0,0817	1,74 [0,58; 5,21] p=0,3193

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Husten mit Auswurf	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	13,34 [1,71; 103,90] p=0,0020	11,57 [1,54; 86,89] p=0,0173	5,70% [2,10%; 9,20%] p=0,0017	8,64 [1,09; 68,30] p=0,0409
Epistaxis	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,30 [0,88; 12,33] p=0,0637	3,12 [0,88; 11,05] p=0,0777	3,50% [-0,10%; 7,00%] p=0,0576	3,18 [0,88; 11,58] p=0,0789
Pleuraerguss	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,39; 2,44] p=0,9596	0,98 [0,41; 2,32] p=0,9598	-0,10% [-4,50%; 4,30%] p=0,9595	0,90 [0,38; 2,18] p=0,8204
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	95/193 (49,2%)	11,96 [3,94; NA]	84/188 (44,7%)	NA [3,88; NA]	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3496	1,11 [0,90; 1,36] p=0,3473	4,70% [-5,10%; 14,50%] p=0,3447	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8351
Hypokaliämie	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5297	0,85 [0,51; 1,41] p=0,5313	-2,20% [-9,10%; 4,70%] p=0,5302	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2882
Appetit vermindert	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	23/188 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,40; 1,50] p=0,4481	0,81 [0,46; 1,41] p=0,4500	-2,40% [-8,50%; 3,80%] p=0,4501	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2960
Hyponatriämie	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,00; 6,65] p=0,0453	2,33 [0,99; 5,51] p=0,0529	4,80% [0,20%; 9,40%] p=0,0420	1,99 [0,80; 4,92] p=0,1382
Hyperglykämie	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,69; 4,74] p=0,2275	1,75 [0,70; 4,38] p=0,2323	2,70% [-1,60%; 7,10%] p=0,2221	1,55 [0,60; 4,01] p=0,3632

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hyperkaliämie	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,65; 4,50] p=0,2794	1,66 [0,66; 4,18] p=0,2842	2,40% [-1,90%; 6,70%] p=0,2713	1,25 [0,47; 3,37] p=0,6543
Hypokalzämie	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	7,26 [7,26; NA]	1,22 [0,49; 3,03] p=0,6734	1,20 [0,51; 2,81] p=0,6732	1,00% [-3,50%; 5,40%] p=0,6728	1,01 [0,40; 2,54] p=0,9792
Hyperurikämie	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,49; 3,33] p=0,6129	1,27 [0,51; 3,15] p=0,6127	1,10% [-3,20%; 5,40%] p=0,6110	1,11 [0,43; 2,89] p=0,8261
Hypoalbuminämie	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6291	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6288	-1,10% [-5,60%; 3,30%] p=0,6266	0,71 [0,28; 1,77] p=0,4606
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	86/193 (44,6%)	NA [3,94; NA]	77/188 (41,0%)	NA [4,40; NA]	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4271	1,10 [0,87; 1,38] p=0,4225	4,00% [-5,70%; 13,70%] p=0,4215	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4393
Anämie	47/193 (24,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8193	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8188	1,00% [-7,30%; 9,20%] p=0,8185	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Lymphopenie	36/193 (18,7%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,77; 2,25] p=0,3238	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3235	3,80% [-3,70%; 11,30%] p=0,3208	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3263
Thrombozytopenie	33/193 (17,1%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,89; 2,83] p=0,1182	1,49 [0,90; 2,46] p=0,1232	5,60% [-1,40%; 12,70%] p=0,1174	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Leukopenie	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	86/193 (44,6%)	14,85 [6,64; NA]	42/188 (22,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,76; 4,30] p<0,0001	1,98 [1,45; 2,69] p<0,0001	22,00% [12,80%; 31,30%] p<0,0001	1,99 [1,37; 2,91] p=0,0003
Ausschlag	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,61; 2,75] p=0,4885	1,27 [0,64; 2,52] p=0,4884	1,90% [-3,50%; 7,40%] p=0,4895	0,91 [0,42; 1,99] p=0,8142
Erythem	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,84 [1,02; 14,41] p=0,0355	3,50 [1,01; 12,18] p=0,0485	4,00% [0,40%; 7,70%] p=0,0313	3,57 [0,99; 12,79] p=0,0510
Pruritus	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,47; 3,14] p=0,6930	1,20 [0,49; 2,92] p=0,6926	0,90% [-3,40%; 5,10%] p=0,6935	0,77 [0,28; 2,14] p=0,6154
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	83/193 (43,0%)	NA [7,39; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,31; 3,12] p=0,0013	1,57 [1,19; 2,08] p=0,0017	15,70% [6,30%; 25,10%] p=0,0011	1,53 [1,07; 2,18] p=0,0183

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rückenschmerzen	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,02; 4,57] p=0,0389	2,01 [1,02; 3,96] p=0,0437	6,00% [0,30%; 11,70%] p=0,0377	1,59 [0,75; 3,35] p=0,2275
Arthralgie	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,05; 5,29] p=0,0319	2,23 [1,04; 4,77] p=0,0383	5,80% [0,50%; 11,20%] p=0,0314	1,17 [0,48; 2,81] p=0,7290
Muskelspasmen	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,92; 4,56] p=0,0752	1,91 [0,92; 3,93] p=0,0807	4,80% [-0,50%; 10,00%] p=0,0738	1,68 [0,77; 3,66] p=0,1901
Myalgie	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,01; 6,20] p=0,0437	2,36 [1,00; 5,58] p=0,0504	5,10% [0,20%; 9,90%] p=0,0398	2,06 [0,84; 5,05] p=0,1157
Muskuläre Schwäche	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,64; 3,18] p=0,3790	1,39 [0,66; 2,92] p=0,3807	2,30% [-2,80%; 7,40%] p=0,3759	1,32 [0,61; 2,87] p=0,4751
Schmerz in einer Extremität	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,80; 4,37] p=0,1456	1,79 [0,81; 3,96] p=0,1533	3,70% [-1,20%; 8,60%] p=0,1427	1,39 [0,59; 3,24] p=0,4497
Untersuchungen								
Gesamte SOC	74/193 (38,3%)	18,27 [17,05; NA]	60/188 (31,9%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,88; 2,07] p=0,1691	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1724	6,70% [-2,80%; 16,10%] p=0,1682	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9845
Alaninaminotransferase erhöht	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,84; 4,26] p=0,1191	1,78 [0,85; 3,72] p=0,1238	4,10% [-1,00%; 9,30%] p=0,1157	1,53 [0,68; 3,40] p=0,3016

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kreatinin im Blut erhöht	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,51; 2,16] p=0,9049	1,04 [0,54; 1,99] p=0,9048	0,30% [-5,20%; 5,90%] p=0,9046	0,86 [0,42; 1,74] p=0,6738
Aspartataminotransferase erhöht	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,88; 5,00] p=0,0851	1,99 [0,88; 4,48] p=0,0965	4,20% [-0,60%; 9,10%] p=0,0886	1,52 [0,62; 3,72] p=0,3621
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,46; 2,55] p=0,8491	1,08 [0,49; 2,39] p=0,8481	0,50% [-4,30%; 5,20%] p=0,8477	0,89 [0,38; 2,08] p=0,7862
Gewicht erniedrigt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,67; 5,23] p=0,2354	1,82 [0,67; 4,94] p=0,2418	2,50% [-1,60%; 6,60%] p=0,2261	1,37 [0,48; 3,85] p=0,5557
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,98] p=0,6224	0,81 [0,34; 1,91] p=0,6235	-1,10% [-5,60%; 3,30%] p=0,6206	0,51 [0,19; 1,39] p=0,1871
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	66/193 (34,2%)	NA [NA; NA]	61/188 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7124	1,05 [0,80; 1,40] p=0,7114	1,80% [-7,60%; 11,10%] p=0,7106	0,95 [0,66; 1,36] p=0,7689
Schlaflosigkeit	46/193 (23,8%)	NA [NA; NA]	47/188 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8564	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8565	-0,80% [-9,30%; 7,80%] p=0,8563	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5937
Angst	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,30; 1,78] p=0,4866	0,74 [0,31; 1,75] p=0,4901	-1,60% [-6,20%; 2,90%] p=0,4848	0,47 [0,17; 1,24] p=0,1276

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	63/193 (32,6%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,13; 2,93] p=0,0131	1,51 [1,08; 2,10] p=0,0146	11,00% [2,40%; 19,60%] p=0,0120	1,46 [0,98; 2,18] p=0,0646
Herzinsuffizienz	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,74; 4,09] p=0,2046	1,61 [0,77; 3,38] p=0,2066	3,20% [-1,70%; 8,00%] p=0,1991	1,52 [0,68; 3,36] p=0,3053
Vorhofflimmern	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,85 [0,88; 9,21] p=0,0720	2,71 [0,88; 8,38] p=0,0830	3,60% [-0,20%; 7,40%] p=0,0666	2,24 [0,69; 7,34] p=0,1817
Palpitationen	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,67; 5,26] p=0,2305	1,80 [0,68; 4,74] p=0,2348	2,50% [-1,50%; 6,60%] p=0,2238	1,39 [0,49; 3,97] p=0,5361
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	53/193 (27,5%)	NA [NA; NA]	43/188 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,80; 2,03] p=0,2978	1,20 [0,85; 1,70] p=0,3013	4,60% [-4,10%; 13,40%] p=0,3001	1,17 [0,78; 1,77] p=0,4457
Hypotonie	27/193 (14,0%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,71; 2,35] p=0,3952	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4062	2,90% [-3,90%; 9,70%] p=0,4027	1,25 [0,70; 2,22] p=0,4504
Orthostasesyndrom	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,28; 1,78] p=0,4563	0,72 [0,30; 1,72] p=0,4597	-1,70% [-6,10%; 2,80%] p=0,4641	0,53 [0,20; 1,40] p=0,2012

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	35/188 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,94; 2,46] p=0,0872	1,39 [0,95; 2,04] p=0,0924	7,30% [-1,10%; 15,70%] p=0,0886	1,18 [0,75; 1,83] p=0,4769
Sehen verschwommen	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,48; 3,14] p=0,6692	1,22 [0,49; 3,00] p=0,6725	0,90% [-3,40%; 5,20%] p=0,6733	1,11 [0,43; 2,85] p=0,8220
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	42/193 (21,8%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,07; 3,22] p=0,0254	1,66 [1,06; 2,60] p=0,0278	8,70% [1,20%; 16,20%] p=0,0237	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4308
Sturz	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,68; 4,25] p=0,2592	1,64 [0,69; 3,87] p=0,2613	2,60% [-1,90%; 7,20%] p=0,2521	1,15 [0,45; 2,92] p=0,7714
Kontusion	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,75; 5,42] p=0,1538	1,97 [0,76; 5,10] p=0,1650	3,10% [-1,20%; 7,40%] p=0,1557	1,57 [0,57; 4,31] p=0,3858
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	41/193 (21,2%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,75; 2,07] p=0,4017	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4031	3,40% [-4,50%; 11,40%] p=0,3990	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,33; 2,03] p=0,6592	0,82 [0,35; 1,95] p=0,6589	-1,00% [-5,40%; 3,40%] p=0,6564	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4936

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

Jegliche UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,72; 3,64] p=0,2367	1,58 [0,73; 3,40] p=0,2418	3,10% [-2,00%; 8,20%] p=0,2362	1,09 [0,46; 2,57] p=0,8462
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,12; 8,99] p=0,0245	2,94 [1,10; 7,86] p=0,0318	5,20% [0,80%; 9,60%] p=0,0217	2,59 [0,93; 7,26] p=0,0698
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2649	0,65 [0,30; 1,39] p=0,2677	-2,80% [-7,90%; 2,20%] p=0,2680	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 29, Tabelle TSFAE02 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,68 [1,11; 2,54]; p=0,0151, RR=1,23 [1,04; 1,45]; p=0,0153). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,87 [1,64; 5,00]; p=0,0001, RR=2,38 [1,49; 3,80]; p=0,0003).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=1,81 [1,13; 2,90]; p=0,0138, RR=1,55 [1,09; 2,21]; p=0,0146), *Tremor* (OR=5,40 [1,16; 25,22]; p=0,0178, RR=5,12 [1,13; 23,16]; p=0,0341). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Tremor* (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,84 [1,22; 2,78]; p=0,0032, RR=1,38 [1,11; 1,72]; p=0,0038). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten mit Auswurf* (OR=13,34 [1,71; 103,90]; p=0,0020, RR=11,57 [1,54; 86,89]; p=0,0173). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten mit Auswurf* (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyponatriämie* (OR=2,58 [1,00; 6,65]; p=0,0453, RR=2,33 [0,99; 5,51]; p=0,0529).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,75 [1,76; 4,30]; p<0,0001, RR=1,98 [1,45; 2,69]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Erythem* (OR=3,84 [1,02; 14,41]; p=0,0355, RR=3,50 [1,01; 12,18]; p=0,0485).

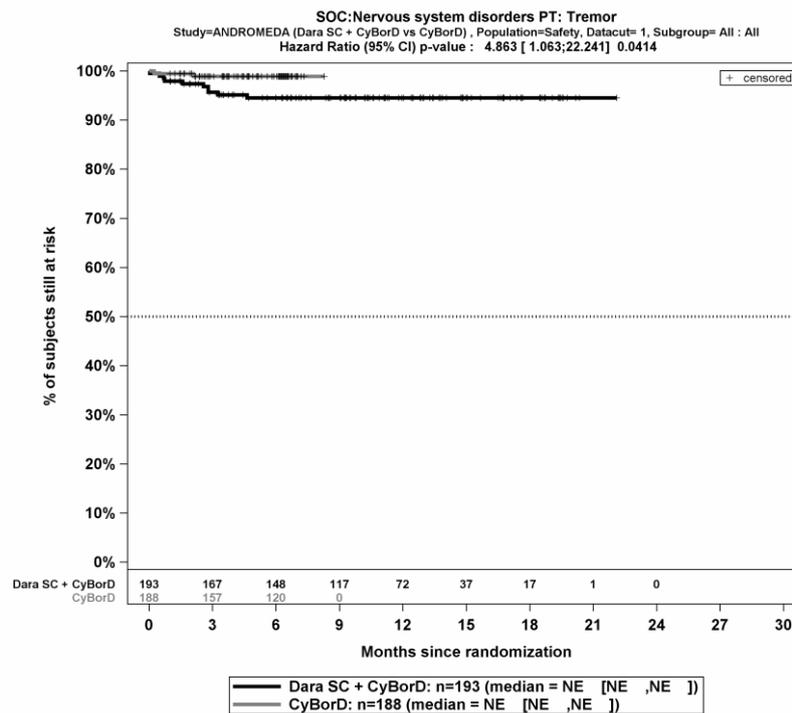
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,02 [1,31; 3,12]; p=0,0013, RR=1,57 [1,19; 2,08]; p=0,0017), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,53 [1,07; 2,18]; p=0,0183). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=2,16 [1,02; 4,57]; p=0,0389, RR=2,01 [1,02; 3,96]; p=0,0437), *Arthralgie* (OR=2,36 [1,05; 5,29]; p=0,0319, RR=2,23 [1,04; 4,77]; p=0,0383), *Myalgie* (OR=2,50 [1,01; 6,20]; p=0,0437, RR=2,36 [1,00; 5,58]; p=0,0504).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,82 [1,13; 2,93]; p=0,0131, RR=1,51 [1,08; 2,10]; p=0,0146). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,86 [1,07; 3,22]; p=0,0254, RR=1,66 [1,06; 2,60]; p=0,0278). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,17 [1,12; 8,99]; p=0,0245, RR=2,94 [1,10; 7,86]; p=0,0318). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

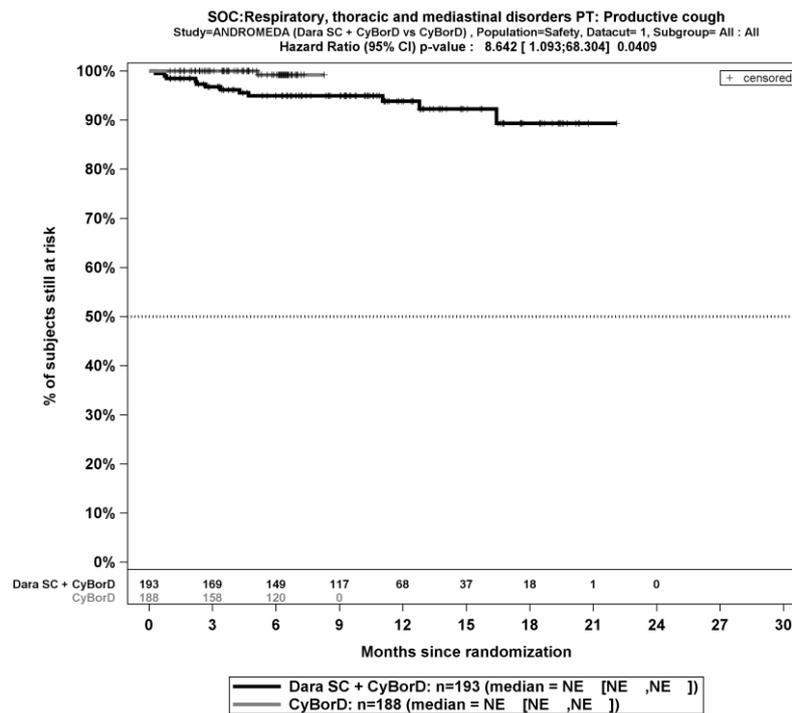
Die Abbildung 4-143, die Abbildung 4-144, die Abbildung 4-145 und die Abbildung 4-146 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

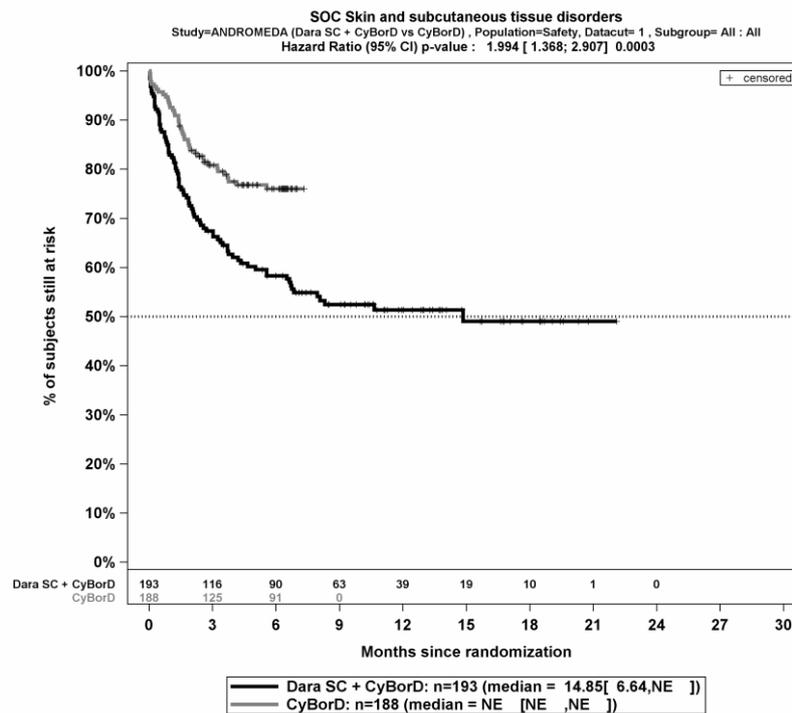
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Tremor*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

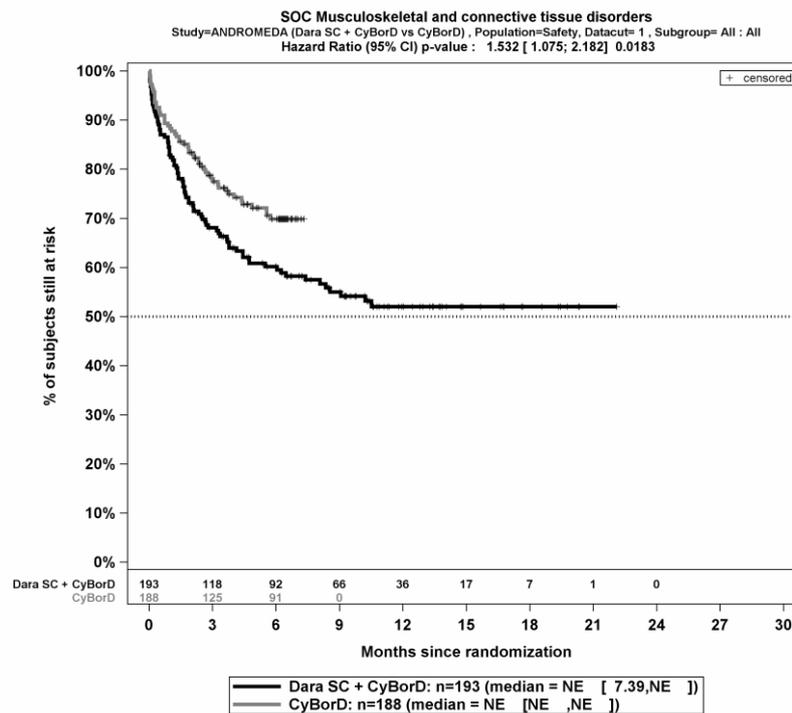
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT Husten mit Auswurf*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)

Tabelle 4-112: 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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 3)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Gesamtrate	119/193 (61,7%)	3,61 [2,40; 4,86]	114/188 (60,6%)	3,48 [2,53; 4,40]	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7487	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7499	1,60% [-8,00%; 11,10%] p=0,7492	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9093
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	35/193 (18,1%)	NA [NA; NA]	33/188 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,61; 1,78] p=0,8681	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8675	0,60% [-7,00%; 8,30%] p=0,8674	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9289
Lymphopenie	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829
Neutropenie	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,99; 3,42] p=0,0550	1,66 [0,98; 2,81] p=0,0585	6,60% [-0,10%; 13,20%] p=0,0520	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2377

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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 3)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Pneumonie	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,79; 4,77] p=0,1461	1,84 [0,80; 4,22] p=0,1511	3,50% [-1,20%; 8,20%] p=0,1403	1,35 [0,55; 3,30] p=0,5088
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,71; 2,36] p=0,3995	1,23 [0,76; 2,01] p=0,4002	2,90% [-3,80%; 9,70%] p=0,3952	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6172
Herzinsuffizienz	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,77; 6,76] p=0,1288	2,01 [0,81; 5,01] p=0,1340	3,20% [-0,90%; 7,20%] p=0,1228	1,75 [0,65; 4,71] p=0,2661
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	27/188 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,60; 1,91] p=0,8192	1,06 [0,65; 1,71] p=0,8192	0,80% [-6,20%; 7,80%] p=0,8185	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8495
Ödem peripher	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,20; 1,46] p=0,2098	0,54 [0,20; 1,46] p=0,2236	-2,70% [-6,80%; 1,50%] p=0,2139	0,51 [0,19; 1,38] p=0,1846
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,15; 5,09] p=0,0176	2,26 [1,13; 4,52] p=0,0213	7,20% [1,40%; 13,00%] p=0,0152	2,02 [0,98; 4,12] p=0,0549
Diarrhö	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,61; 4,29] p=0,3333	1,59 [0,61; 4,14] p=0,3385	2,10% [-2,10%; 6,40%] p=0,3272	1,53 [0,59; 3,96] p=0,3790

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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad >=3)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	29/188 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3744	0,80 [0,48; 1,32] p=0,3757	-3,10% [-9,90%; 3,70%] p=0,3723	0,66 [0,38; 1,16] p=0,1479
Hypokaliämie	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,07] p=0,0511	0,30 [0,08; 1,08] p=0,0657	-3,60% [-7,30%; 0,00%] p=0,0486	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0495
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,59; 2,15] p=0,7228	1,10 [0,64; 1,92] p=0,7226	1,10% [-5,10%; 7,40%] p=0,7230	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9628
Synkope	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,33; 1,88] p=0,5854	0,80 [0,35; 1,80] p=0,5883	-1,30% [-6,00%; 3,40%] p=0,5872	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5609
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6160	1,19 [0,61; 2,32] p=0,6165	1,40% [-4,10%; 6,90%] p=0,6166	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8265
Untersuchungen								
Gesamte SOC	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,55; 2,52] p=0,6855	1,15 [0,59; 2,25] p=0,6841	1,10% [-4,20%; 6,40%] p=0,6845	0,99 [0,47; 2,08] p=0,9817

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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad >=3)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	0,90 [0,38; 2,11] p=0,8060	0,91 [0,41; 1,99] p=0,8052	-0,60% [-5,30%; 4,10%] p=0,8049	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,27] p=0,6311	1,25 [0,50; 3,11] p=0,6308	1,10% [-3,20%; 5,30%] p=0,6295	1,22 [0,48; 3,11] p=0,6706
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>								

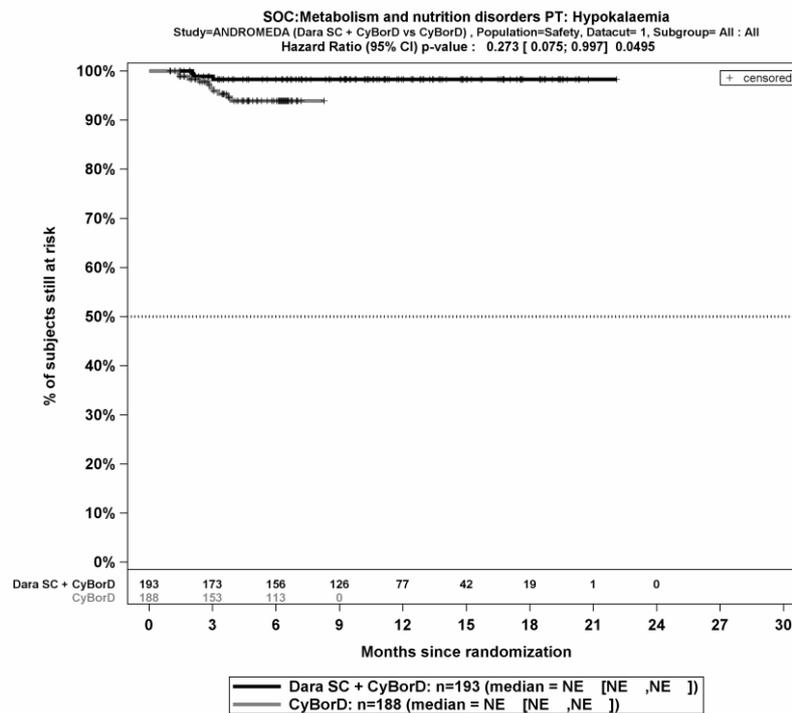
Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,42 [1,15; 5,09]; p=0,0176, RR=2,26 [1,13; 4,52]; p=0,0213). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypokaliämie* (HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495).

Die Abbildung 4-147 zeigt für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* - PT *Hypokaliämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-113: 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

<i>Schwerwiegende UE</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Gesamtrate	83/193 (43,0%)	NA [11,96; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,90; 2,13] p=0,1355	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1410	7,20% [-2,30%; 16,60%] p=0,1361	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9428
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,07 [1,09; 3,93] p=0,0242	1,90 [1,07; 3,36] p=0,0288	7,50% [1,00%; 14,10%] p=0,0232	1,49 [0,80; 2,80] p=0,2107
Pneumonie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,65; 3,65] p=0,3324	1,50 [0,66; 3,39] p=0,3358	2,40% [-2,40%; 7,10%] p=0,3287	1,01 [0,41; 2,47] p=0,9869
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,67; 2,22] p=0,5094	1,18 [0,72; 1,91] p=0,5118	2,30% [-4,50%; 9,10%] p=0,5068	1,08 [0,63; 1,85] p=0,7749
Herzinsuffizienz	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,61; 4,13] p=0,3430	1,50 [0,65; 3,48] p=0,3440	2,10% [-2,20%; 6,40%] p=0,3398	1,34 [0,54; 3,29] p=0,5276

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

Schwerwiegende UE	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,71; 3,44] p=0,2608	1,52 [0,73; 3,15] p=0,2643	3,00% [-2,20%; 8,20%] p=0,2581	1,27 [0,59; 2,75] p=0,5460
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,56; 2,70] p=0,6113	1,21 [0,59; 2,48] p=0,6092	1,30% [-3,80%; 6,50%] p=0,6100	1,17 [0,55; 2,51] p=0,6789
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,25; 1,79] p=0,4215	0,68 [0,27; 1,74] p=0,4223	-1,70% [-5,90%; 2,40%] p=0,4214	0,65 [0,25; 1,72] p=0,3872
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 33, Tabelle TSFAE05 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,07 [1,09; 3,93]; p=0,0242, RR=1,90 [1,07; 3,36]; p=0,0288). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führenTabelle 4-114: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Gesamtrate	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,59; 2,28] p=0,6691	1,14 [0,62; 2,12] p=0,6705	1,30% [-4,70%; 7,30%] p=0,6699	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8945
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,21; 2,98] p=0,7244	0,79 [0,21; 2,95] p=0,7245	-0,60% [-3,60%; 2,50%] p=0,7225	0,74 [0,20; 2,76] p=0,6518
Gesichtsödem	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Ödem	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Ödem peripher	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,22] p=0,3231	0,33 [0,03; 3,33] p=0,3475	-1,00% [-3,10%; 1,00%] p=0,3195	0,32 [0,03; 3,12] p=0,3294
Fieber	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Plötzlicher Tod	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1657	NA [NA; NA] p=0,9977
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,53] p=0,9175	0,92 [0,19; 4,49] p=0,9178	-0,10% [-2,70%; 2,40%] p=0,9184	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9236
Herzinsuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,85] p=0,2714	0,30 [0,03; 2,87] p=0,2994	-1,20% [-3,20%; 0,90%] p=0,2805	0,30 [0,03; 2,94] p=0,3030
Kardiogener Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	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	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,24; 8,93] p=0,6724	1,48 [0,24; 9,05] p=0,6744	0,50% [-1,80%; 2,80%] p=0,6696	1,36 [0,23; 8,14] p=0,7386
Periphere sensorische Neuropathie	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,67] p=0,3439	2,82 [0,30; 26,58] p=0,3652	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3398	2,65 [0,28; 25,52] p=0,3993
Neuralgie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Status epilepticus	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3324	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,14; 7,00] p=0,9935	1,01 [0,15; 6,85] p=0,9935	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9936	0,99 [0,14; 7,03] p=0,9922
Aszites	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Diarrhö	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Magengeschwür	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinalblutung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Übelkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,53] p=0,6038	1,86 [0,17; 20,17] p=0,6095	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,6022	1,79 [0,16; 19,88] p=0,6334
Pneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 14,77] p=0,9652	0,94 [0,06; 14,53] p=0,9652	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9654	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Septischer Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,50%] p=0,1511	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Alaninaminotransferase erhöht	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Aspartataminotransferase erhöht	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Zytomegalie-Virustest positiv	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 22,65] p=0,5547	2,00 [0,20; 20,51] p=0,5601	0,50% [-1,20%; 2,30%] p=0,5548	1,96 [0,18; 21,62] p=0,5837
Muskuläre Schwäche	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,50%] p=0,1488	NA [NA; NA] NA
Schmerz in einer Extremität	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Appetit vermindert	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Blasenkrebs	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,86] p=0,9862	0,98 [0,06; 16,14] p=0,9862	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9862	0,97 [0,06; 15,52] p=0,9820
Aspirationspneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,51] p=0,9897	0,98 [0,06; 15,31] p=0,9897	0,00% [-1,50%; 1,50%] p=0,9898	0,96 [0,06; 15,32] p=0,9755

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Alopezie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Pruritus	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Lymphopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Blepharitis	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-3,30%; 0,20%] p=0,0868	NA [NA; NA] p=0,9972
Agitiertheit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1678	NA [NA; NA] p=0,9977
Angst	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Depression	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Schlaflosigkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
Reizbarkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stimmungsänderung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Suizidgedanken	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Nierenversagen	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 29, Tabelle TSFAE02 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

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

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente) keine signifikanten SOC oder PT.

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Gesamtrate	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,36; 2,70] p=0,9832	0,99 [0,37; 2,62] p=0,9832	0,00% [-4,10%; 4,00%] p=0,9831	0,84 [0,30; 2,31] p=0,7333
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,29; 26,73] p=0,3500	2,78 [0,29; 26,41] p=0,3732	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3470	2,83 [0,29; 27,34] p=0,3677
Pneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 14,77] p=0,9652	0,94 [0,06; 14,53] p=0,9652	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9654	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Pulmonale Sepsis	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,66] p=0,5684	0,49 [0,04; 5,89] p=0,5763	-0,50% [-2,30%; 1,20%] p=0,5631	0,50 [0,05; 5,56] p=0,5759

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,50%; 0,40%] p=0,1635	NA [NA; NA] p=0,9977
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,45] p=0,5674	0,52 [0,05; 5,25] p=0,5768	-0,50% [-2,30%; 1,30%] p=0,5761	0,49 [0,04; 5,44] p=0,5642
Aszites	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Magengeschwür	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinalblutung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Übelkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,87] p=0,5919	0,52 [0,04; 5,96] p=0,5984	-0,50% [-2,30%; 1,30%] p=0,5883	0,52 [0,05; 5,78] p=0,5960
Plötzlicher Tod	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1657	NA [NA; NA] p=0,9977
Untersuchungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Zytomegalie-Virustest positiv	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Blasenkrebs	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Aspirationspneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Blepharitis	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Angst	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Depression	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Reizbarkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stimmungsänderung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

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

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.16.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die *UE von besonderem Interesse* werden jeweils nur in Form der Gesamtraten dargestellt, es erfolgt keine Detaildarstellung. Handelt es sich bei dem *UE von besonderem Interesse* um eine SOC, so sind die zugehörigen PT in Abschnitt 4.3.1.3.1.16.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder HLT finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.16.2. Für alle anderen *UE von besonderem Interesse* befindet sich in Anhang 4-H eine Auflistung der unter dem *UE von besonderem Interesse* aggregierten PT, die dann ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.16.2 aufgeführt sind.

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

Infusionsreaktionen

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen ^e	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,20% [3,50%; 10,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen ^e	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>e: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (hier Infusionsreaktionen genannt)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 35, Tabelle LSFAE05 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab unter *Infusionsreaktionen* erfasst) werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (7,3 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=7,20 % [3,50 %; 10,80 %]; p=0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

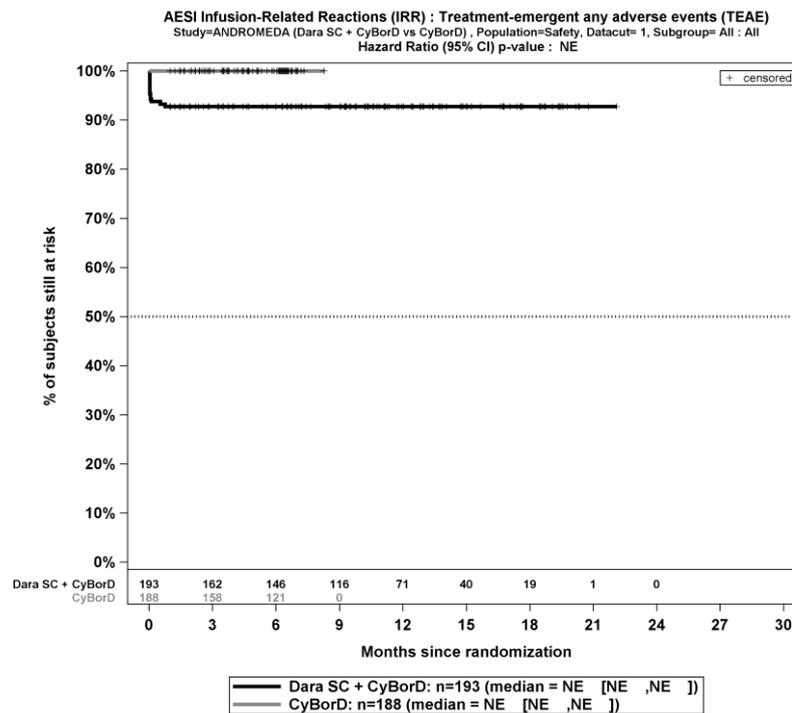
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 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 - 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.

Die Abbildung 4-148 zeigt für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00% [6,60%; 15,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 37, Tabelle LSF AE06, Tabelle LSF AE07 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab berichtet, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,9 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=11,00 % [6,60 %; 15,40 %]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

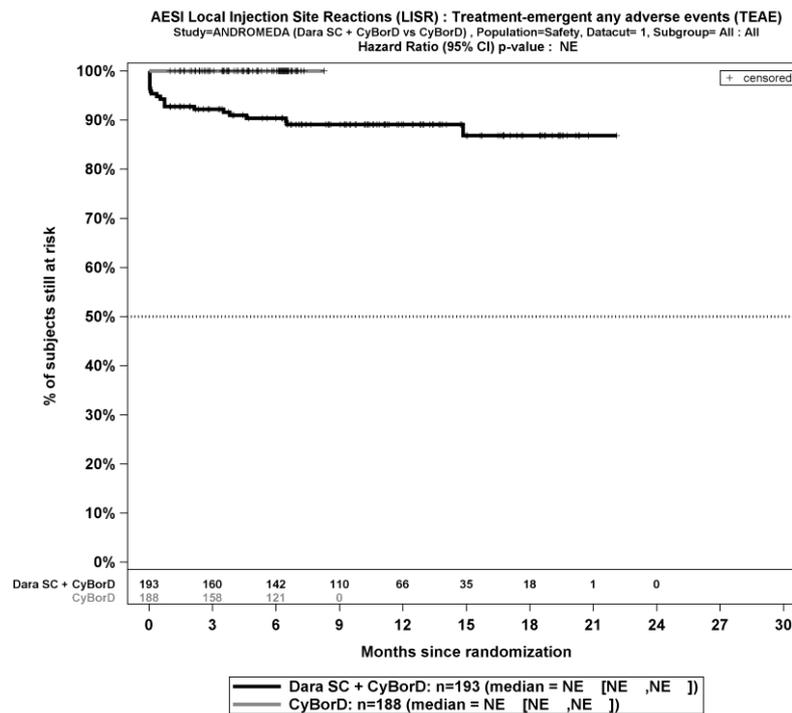
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen 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.

Die Abbildung 4-149 zeigt für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE- UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

PT Neutropenie

Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - <i>PT Neutropenie</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,9 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,4 %). 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=1,66 [0,81; 3,40]; p=0,1672).

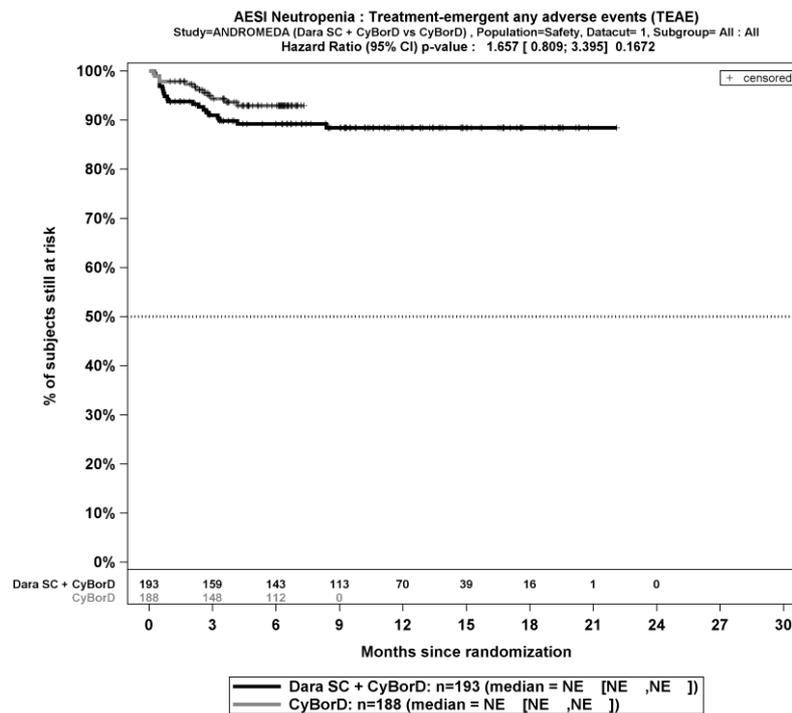
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [0,59; 5,30]; p=0,3055).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) 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 - PT Neutropenie* 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 - PT Neutropenie* 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.

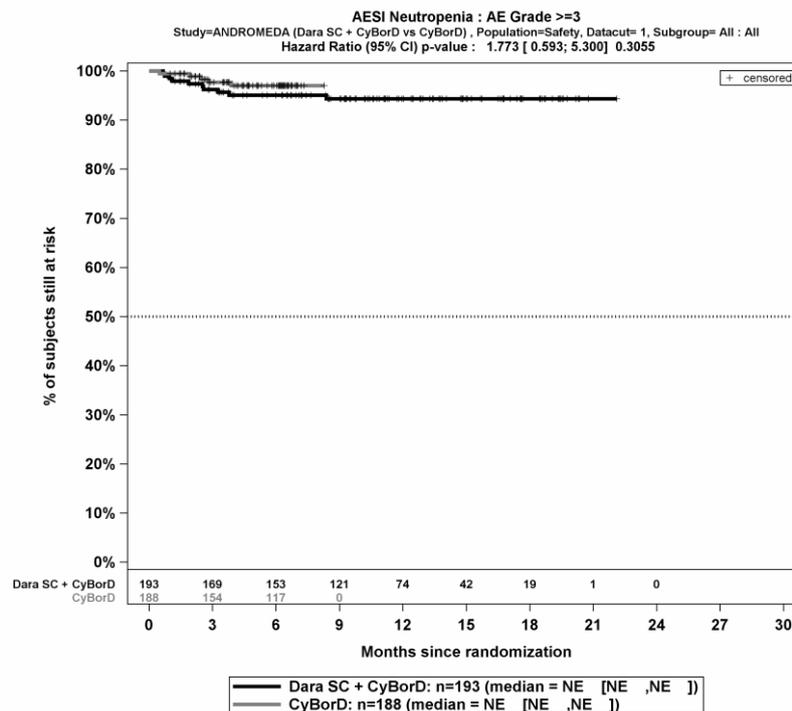
Die Abbildung 4-150, die Abbildung 4-151, die Abbildung 4-152, die Abbildung 4-153 und die Abbildung 4-154 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

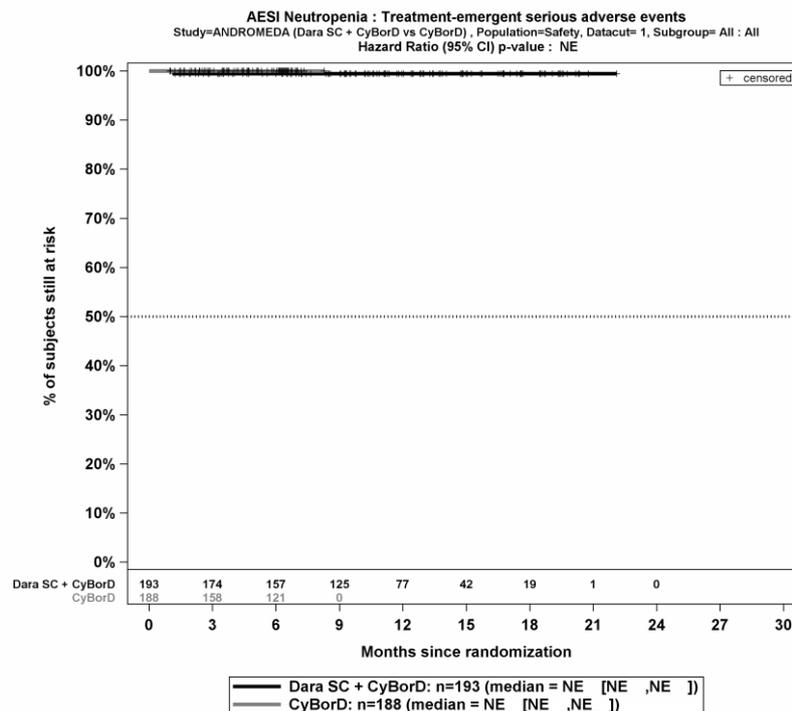
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

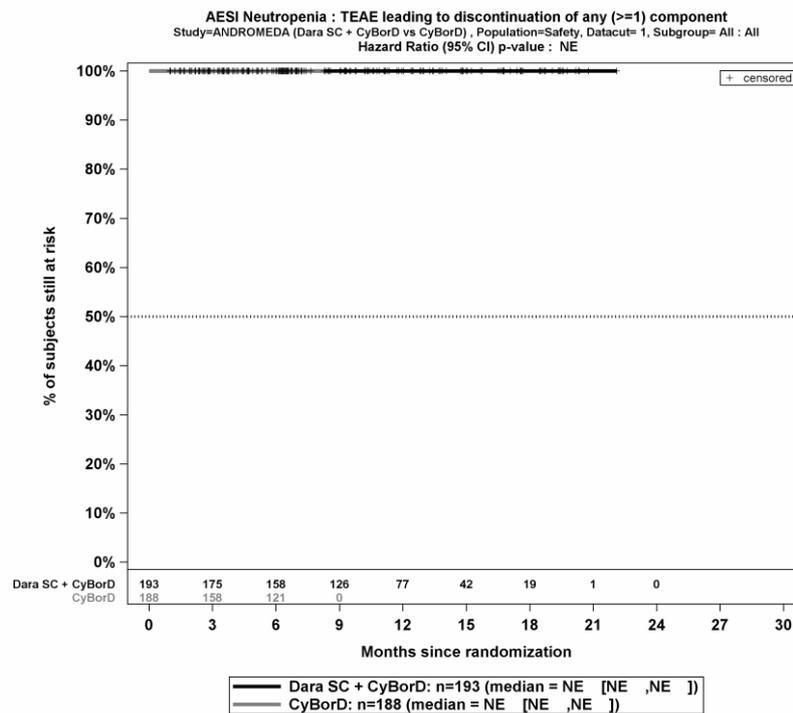
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

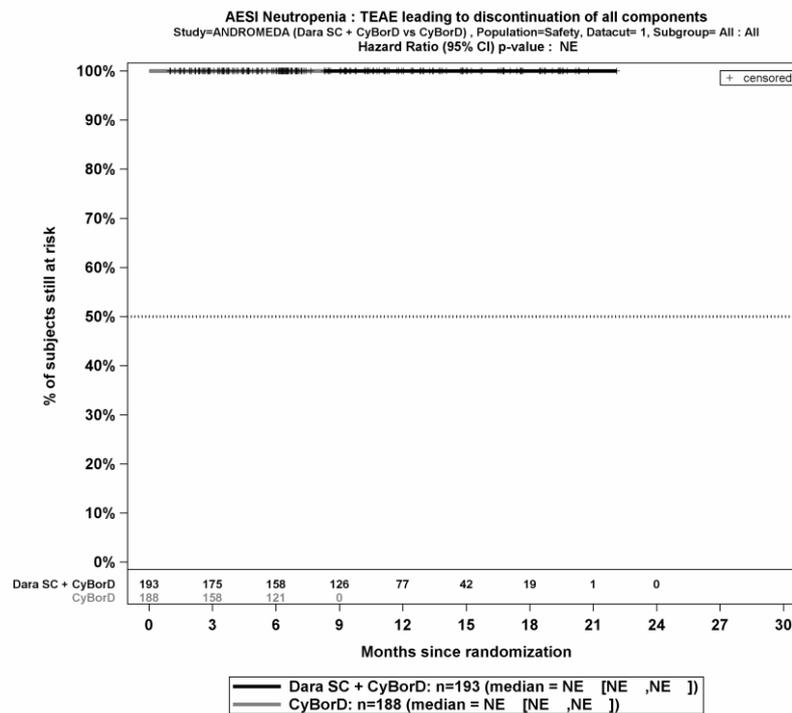
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

PT Anämie

Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Anämie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	47/193 (24,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8193	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8188	1,00% [-7,30%; 9,20%] p=0,8185	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7307	0,85 [0,34; 2,13] p=0,7272	-0,70% [-4,80%; 3,30%] p=0,7259	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6727
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - PT Anämie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (24,4 %) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (23,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,65; 1,48]; p=0,9186).

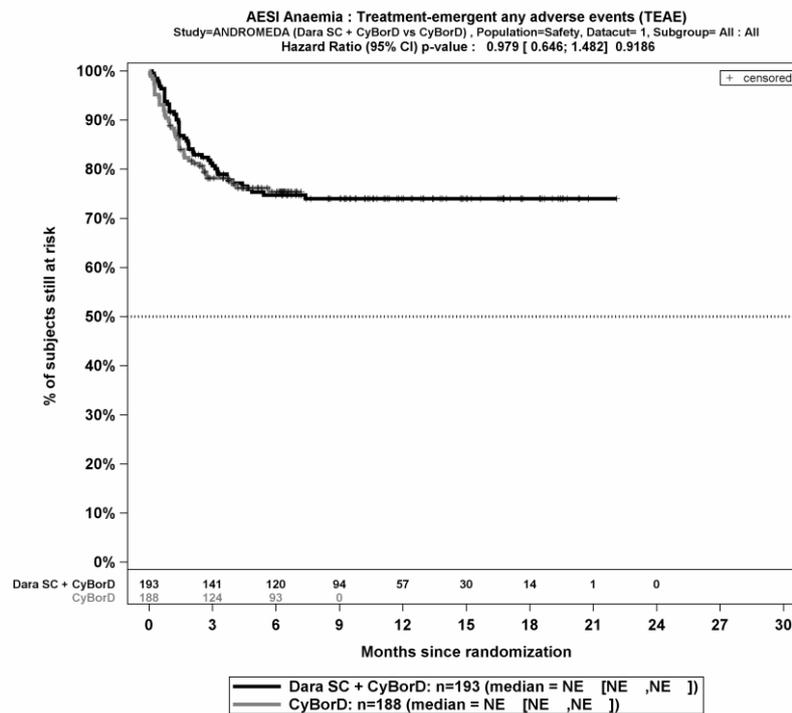
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten 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=0,81 [0,31; 2,12]; p=0,6727).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie* 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 - PT Anämie* 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.

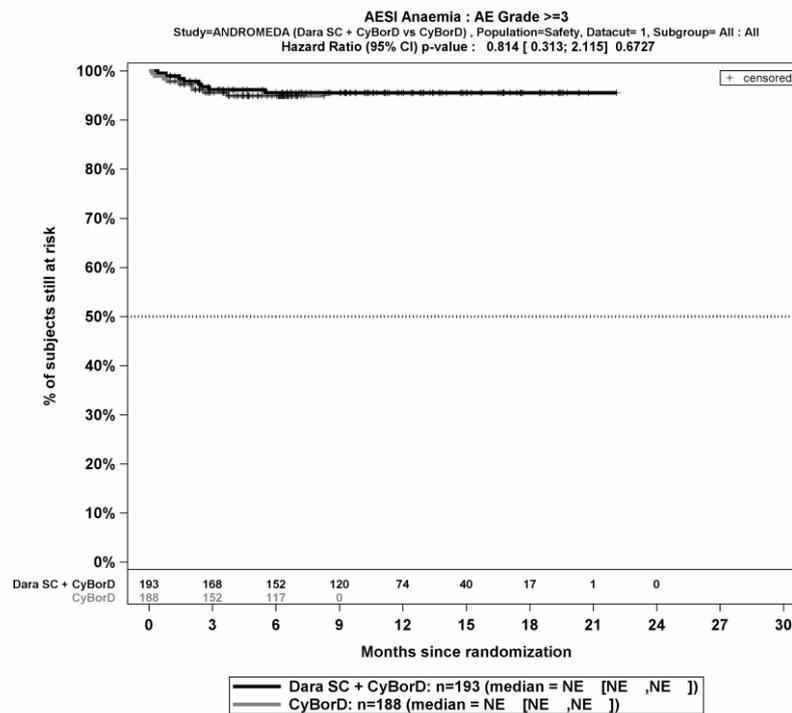
Die Abbildung 4-155, die Abbildung 4-156, die Abbildung 4-157, die Abbildung 4-158 und die Abbildung 4-159 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

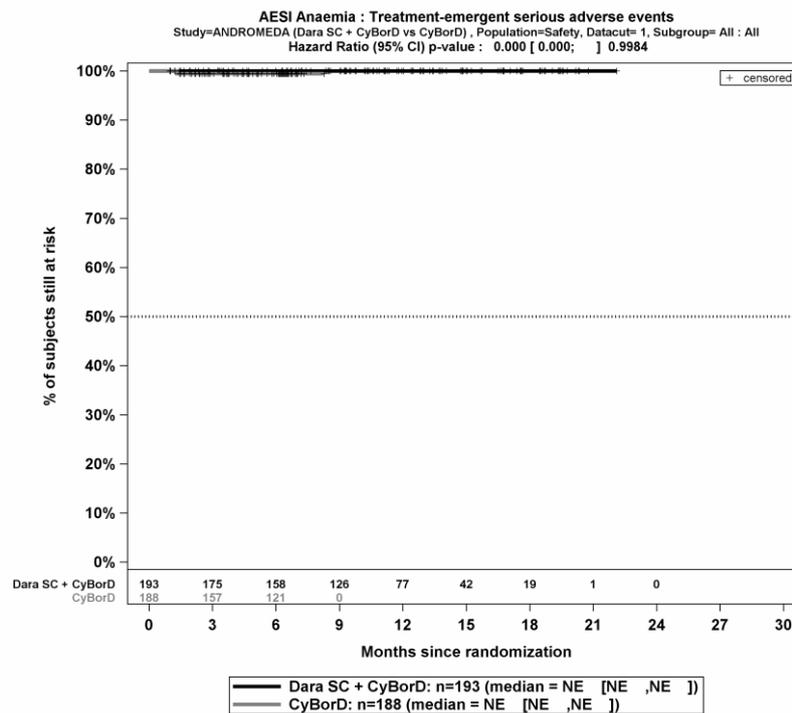
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

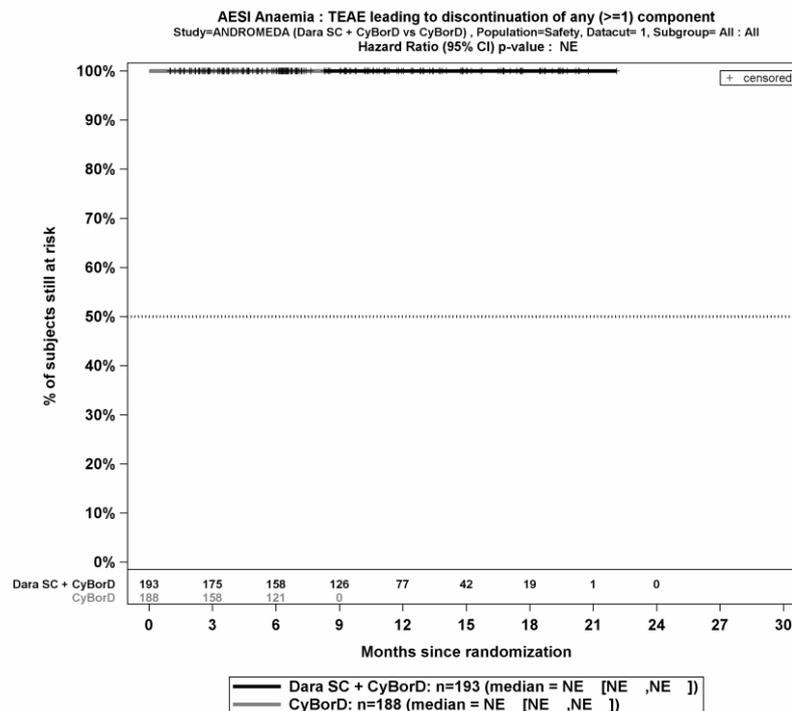
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

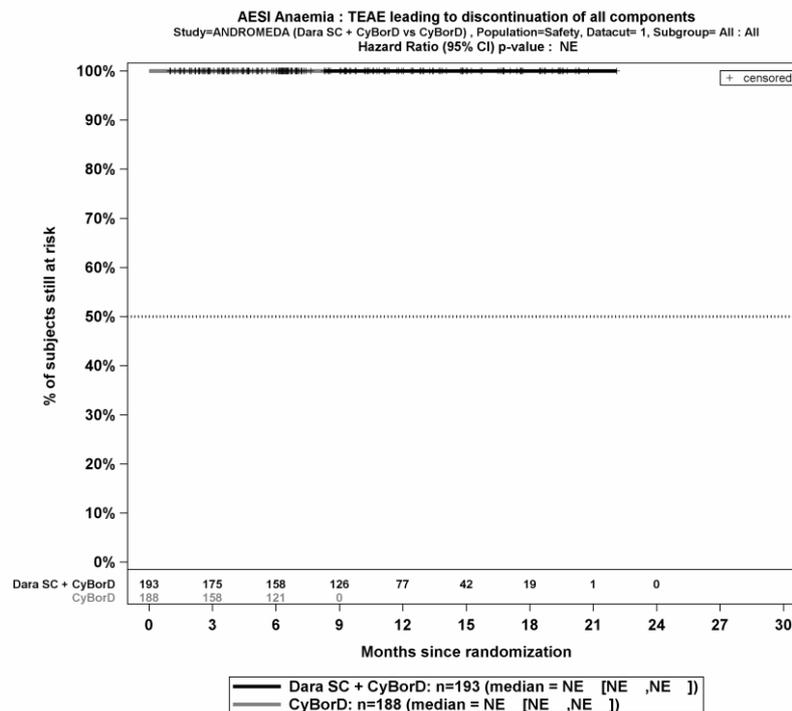
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA*

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

PT Thrombozytopenie

Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	33/193 (17,1%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,89; 2,83] p=0,1182	1,49 [0,90; 2,46] p=0,1232	5,60% [-1,40%; 12,70%] p=0,1174	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,35; 4,08] p=0,7849	1,18 [0,36; 3,88] p=0,7837	0,50% [-2,80%; 3,80%] p=0,7809	1,10 [0,33; 3,64] p=0,8731
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE von besonderem Interesse - <i>PT Thrombozytopenie</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (17,1 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (11,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,86; 2,57]; p=0,1525).

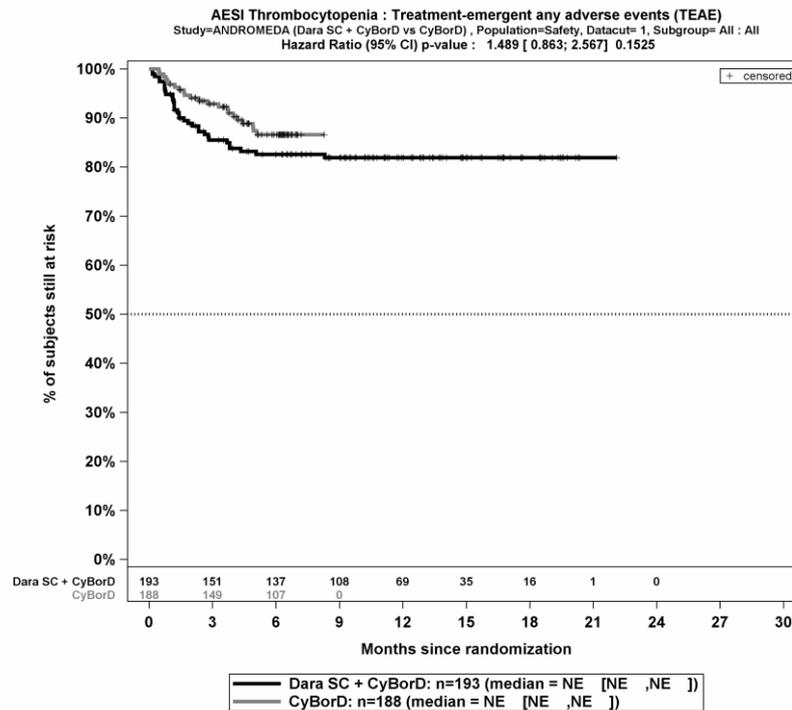
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,33; 3,64]; p=0,8731).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

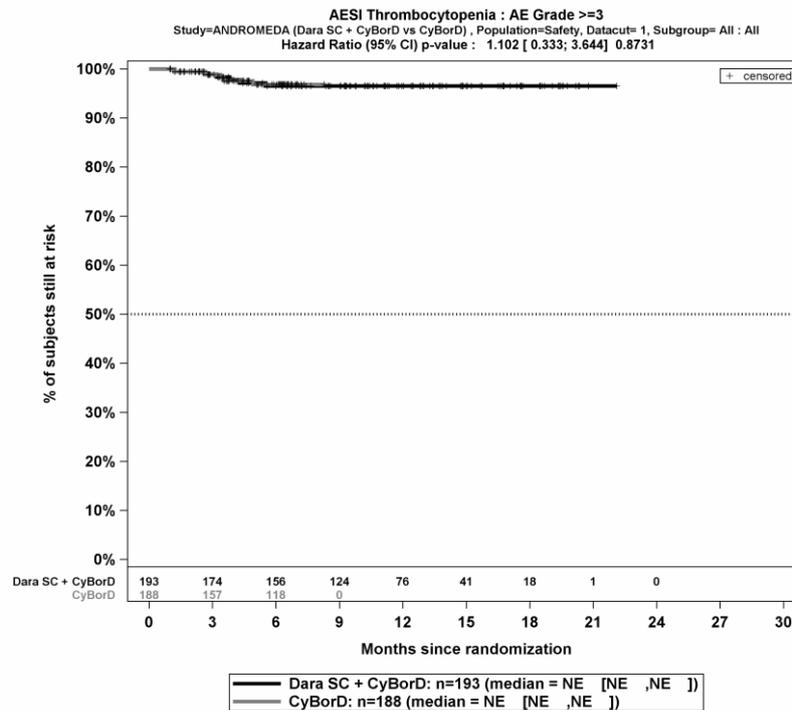
Die Abbildung 4-160, die Abbildung 4-161, die Abbildung 4-162, die Abbildung 4-163 und die Abbildung 4-164 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

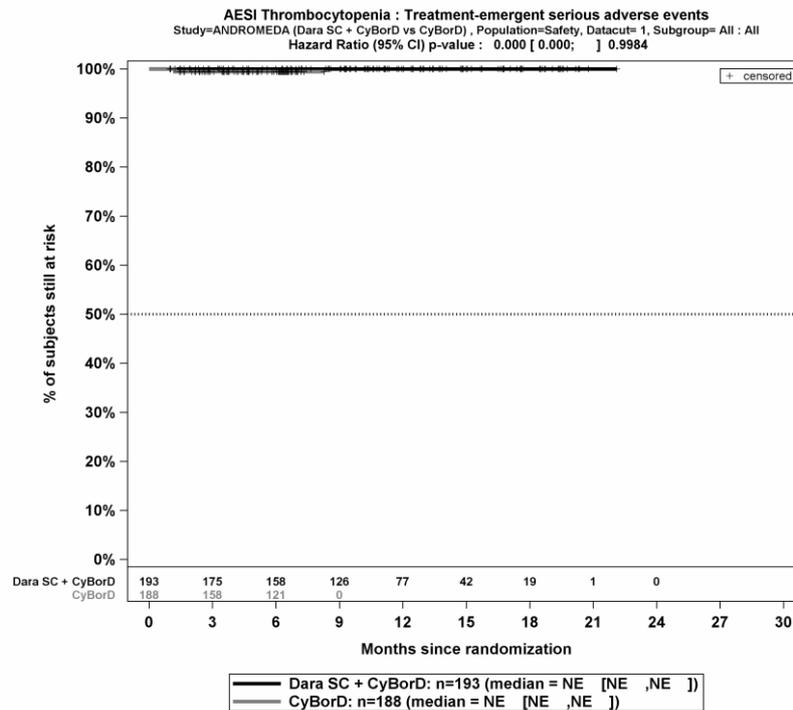
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

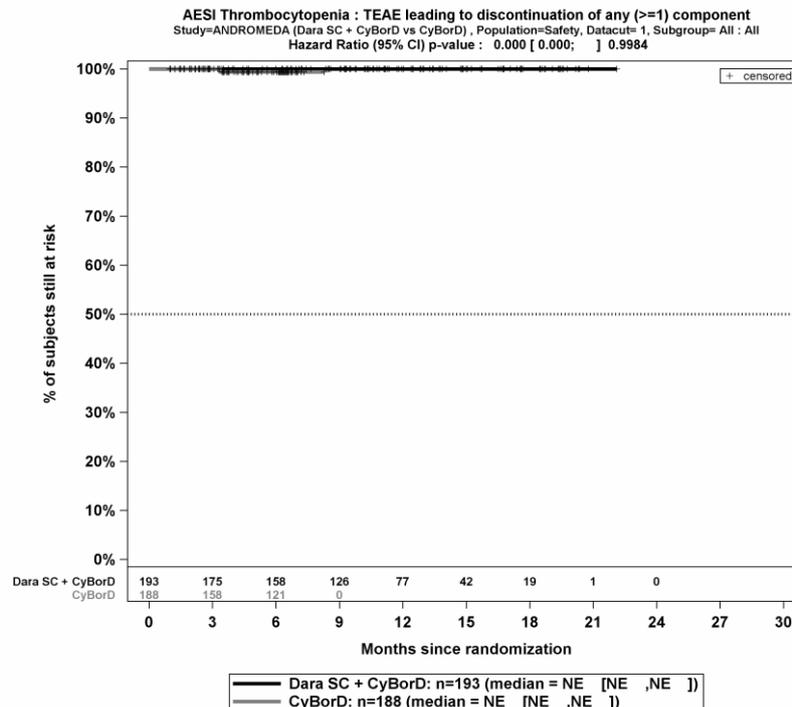
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

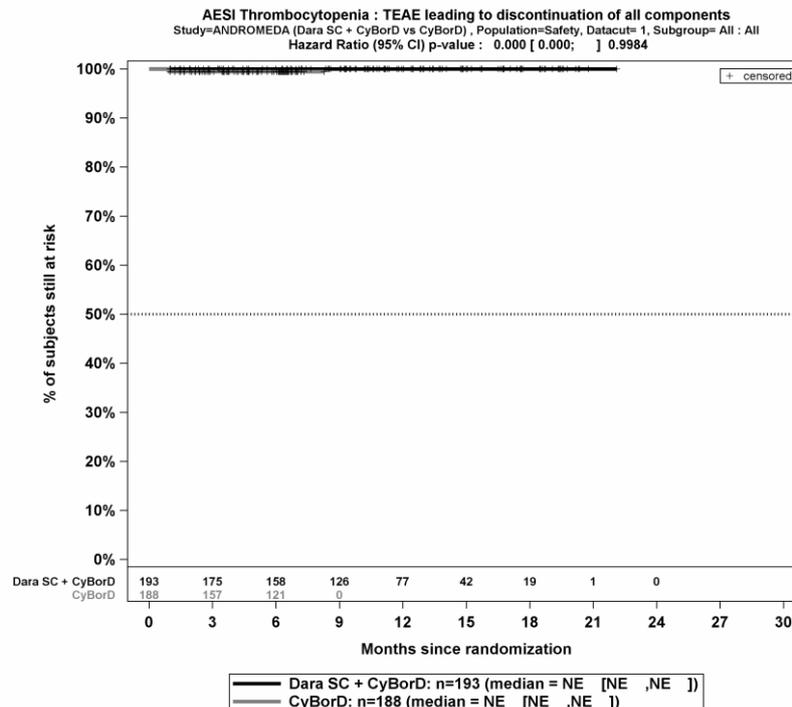
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - *UE* von besonderem Interesse - *PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

PT Lymphopenie

Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	36/193 (18,7%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,77; 2,25] p=0,3238	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3235	3,80% [-3,70%; 11,30%] p=0,3208	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3263
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,2916	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

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

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (18,7 %) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (14,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,78; 2,10]; p=0,3263).

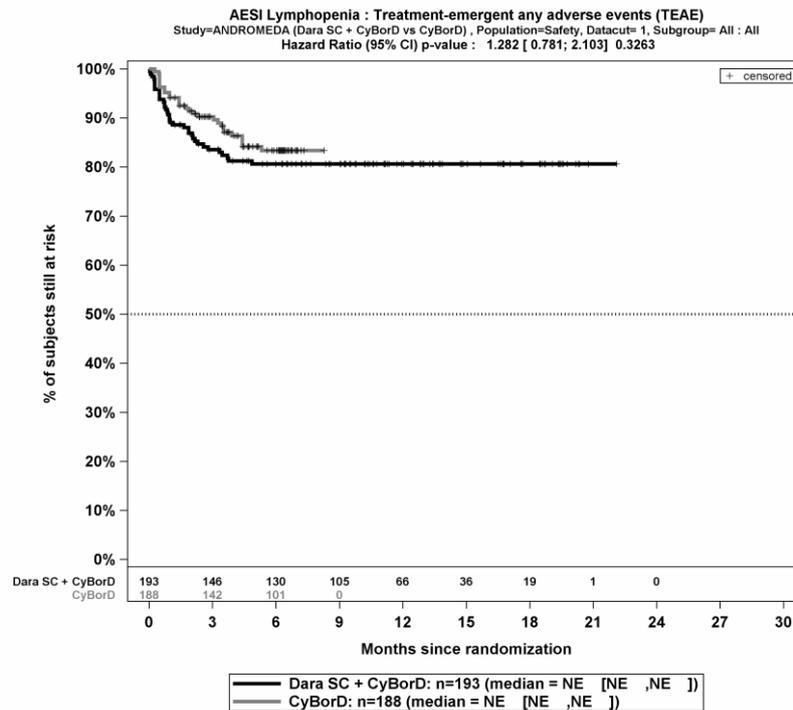
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (13,0 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich 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=1,30 [0,72; 2,38]; p=0,3829).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) 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 - PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* 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.

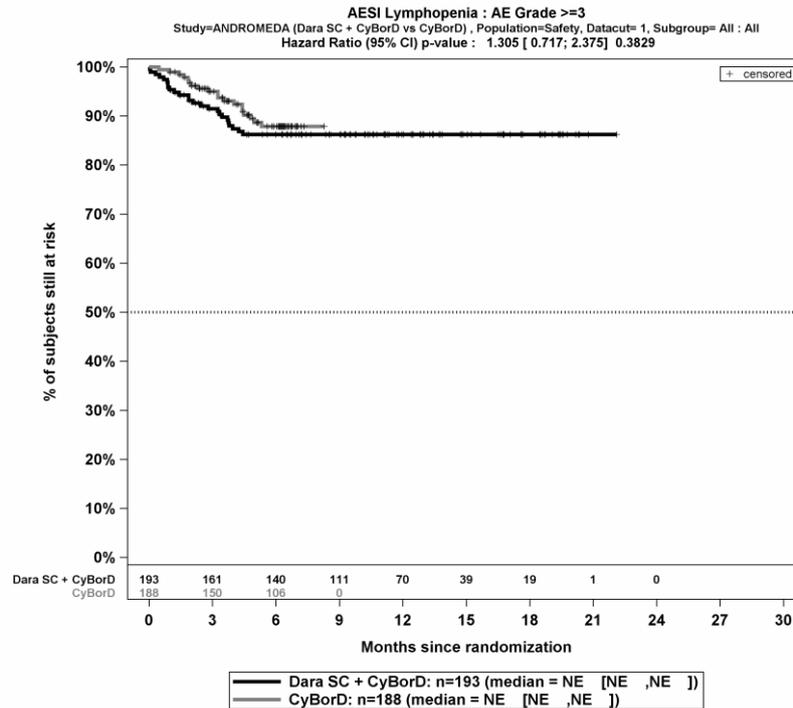
Die Abbildung 4-165, die Abbildung 4-166, die Abbildung 4-167, die Abbildung 4-168 und die Abbildung 4-169 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

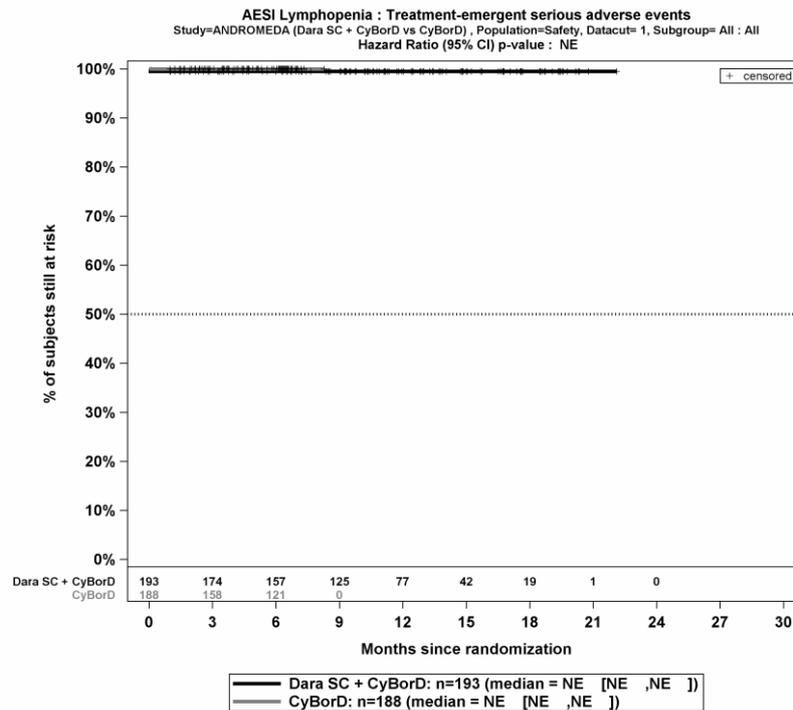
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

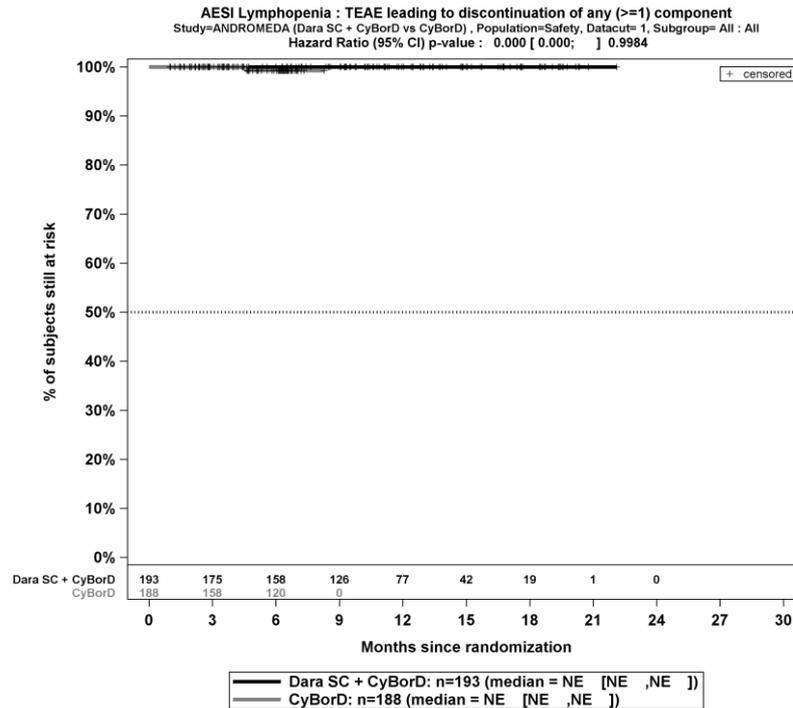
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

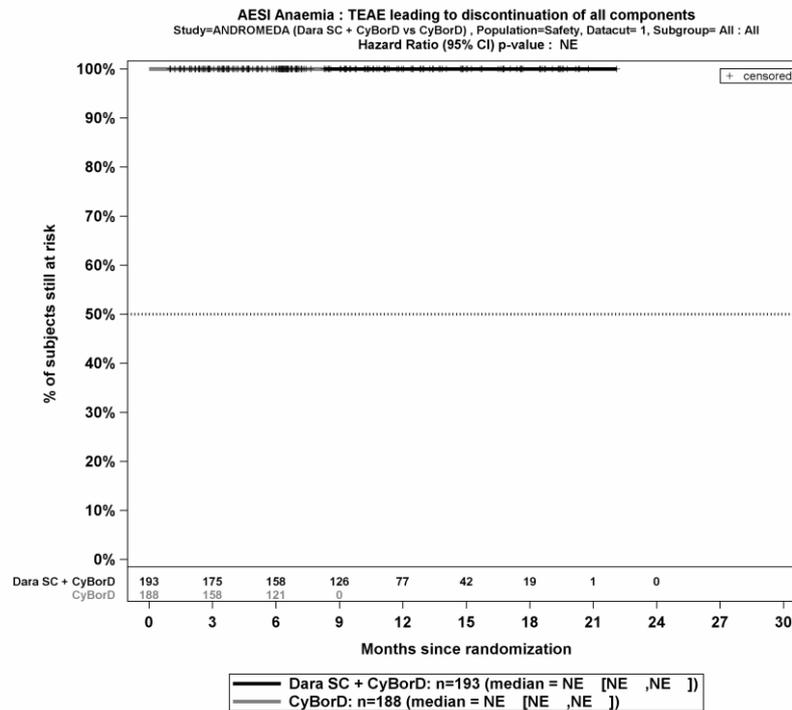
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

PT Leukopenie

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,15; 9,52] p=0,8655	1,18 [0,18; 7,77] p=0,8642	0,20% [-1,80%; 2,10%] p=0,8637	1,22 [0,17; 8,68] p=0,8419
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (5,7 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (3,7 %). 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=1,56 [0,60; 4,05]; p=0,3612).

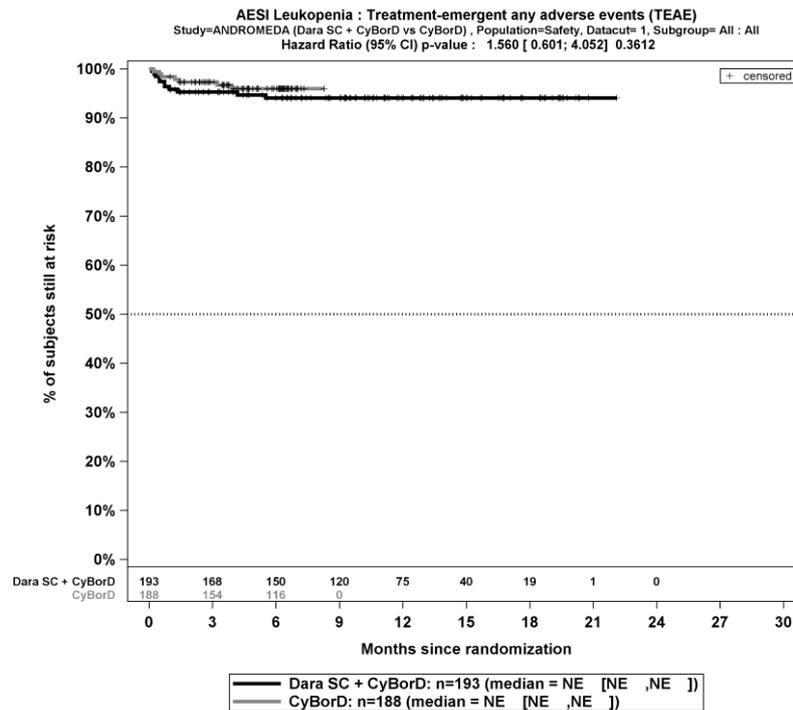
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,17; 8,68]; p=0,8419).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie* 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 - PT Leukopenie* 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 - PT Leukopenie* 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.

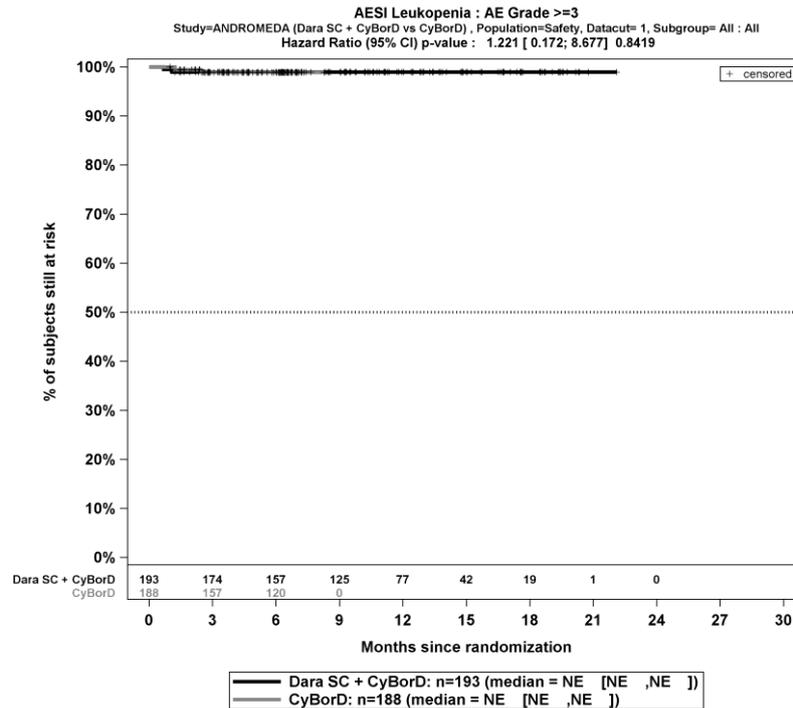
Die Abbildung 4-170, die Abbildung 4-171, die Abbildung 4-172, die Abbildung 4-173 und die Abbildung 4-174 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

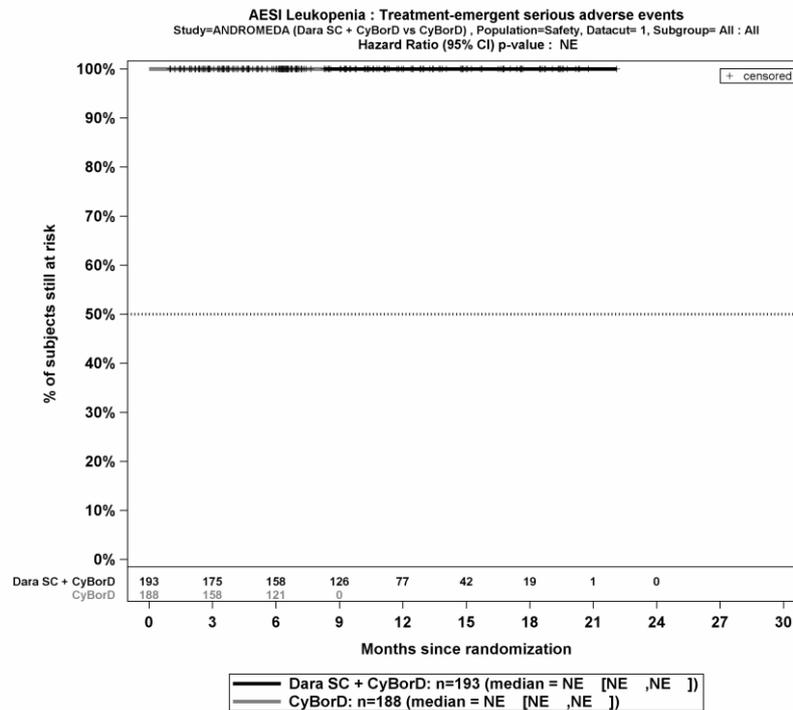
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

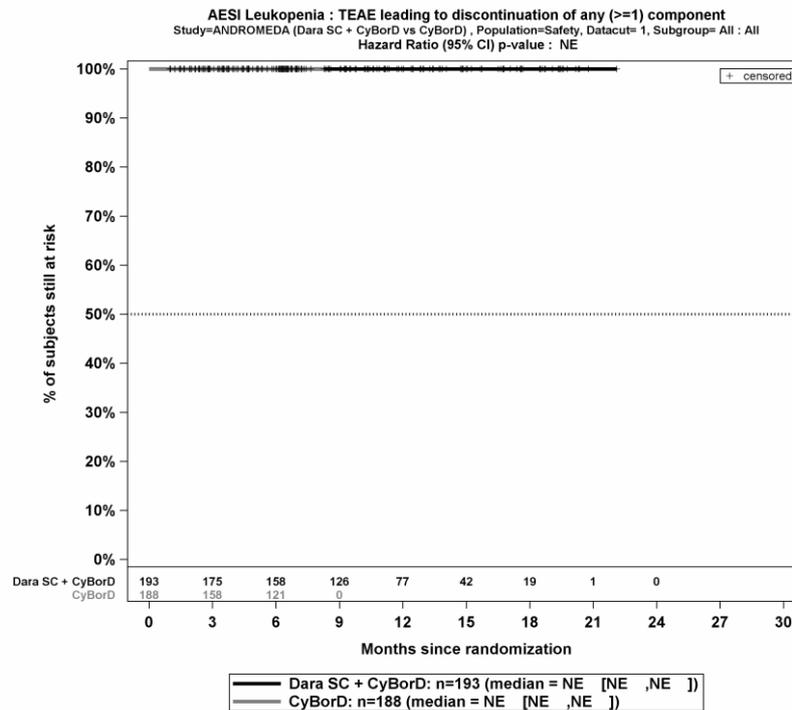
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

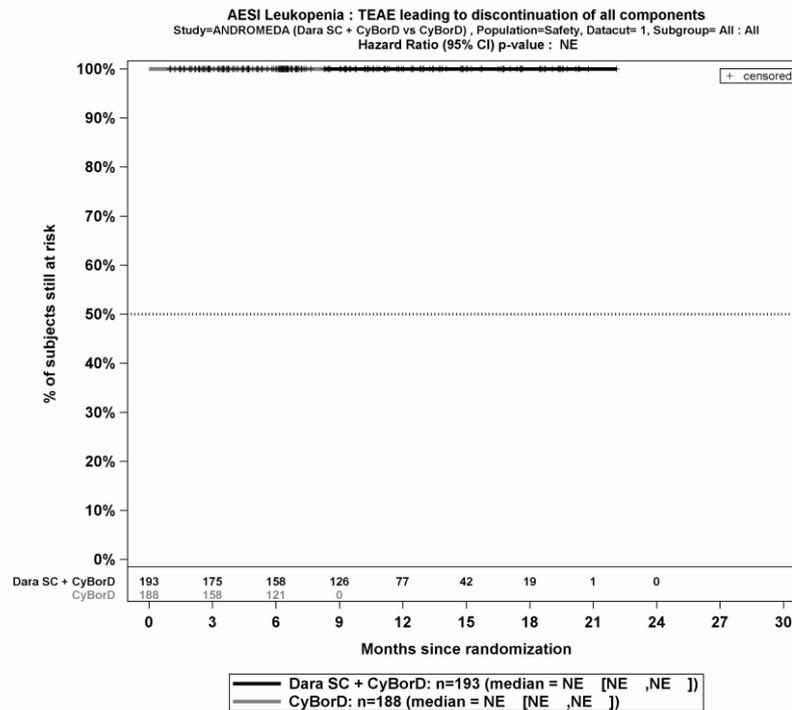
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

SMQ Blutungen

Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	57/193 (29,5%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,59; 4,51] p=0,0002	2,17 [1,42; 3,30] p=0,0003	15,90% [7,90%; 24,00%] p=0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	5/193 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	4,63 [0,54; 39,60] p=0,1295	4,63 [0,52; 41,10] p=0,1692	1,90% [-0,50%; 4,40%] p=0,1191	4,35 [0,51; 37,31] p=0,1800
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	6,48 [0,80; 52,19] p=0,0468	6,48 [0,77; 54,63] p=0,0859	2,90% [0,10%; 5,70%] p=0,0402	6,32 [0,78; 51,48] p=0,0847
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE18 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (29,5 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (13,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,68 [1,59; 4,51]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=2,17 [1,42; 3,30]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=15,90% [7,90 %; 24,00 %]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045).

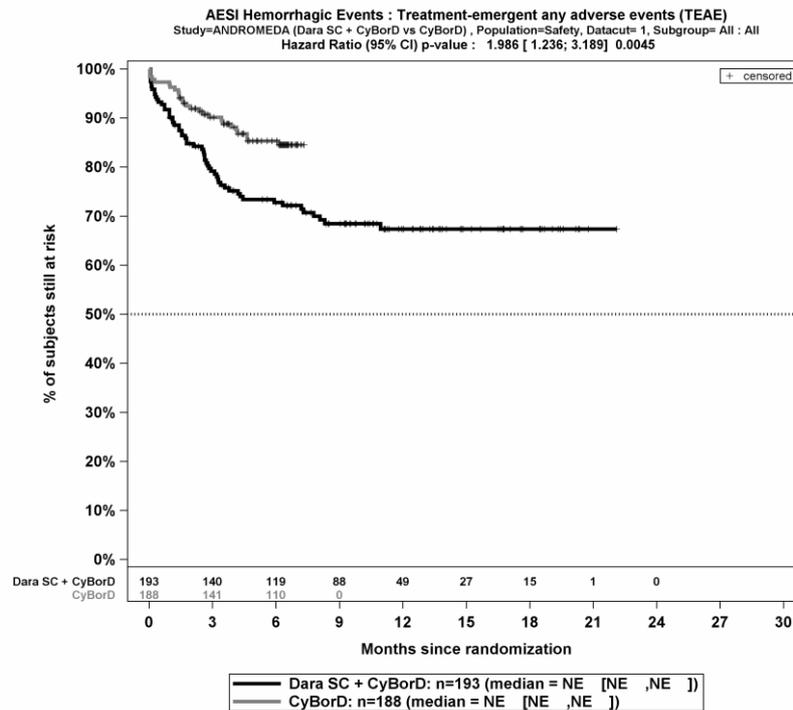
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,35 [0,51; 37,31]; p=0,1800).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio (OR=6,48 [0,80; 52,19]; p=0,0468) und die Risikodifferenz (RD=2,90 % [0,10 %; 5,70 %]; p=0,0402) ergeben sich signifikante 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=6,32 [0,78; 51,48]; p=0,0847).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

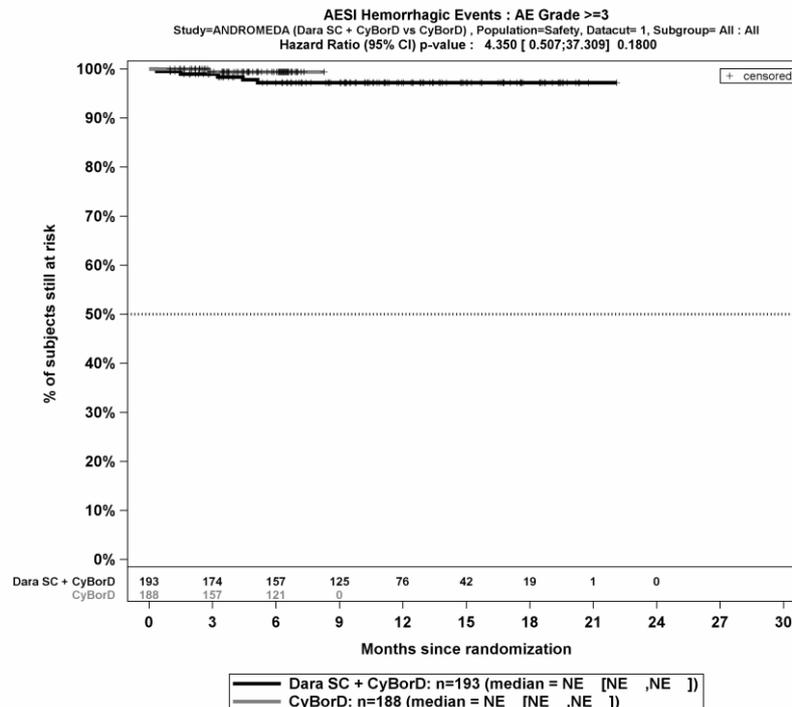
Die Abbildung 4-175, die Abbildung 4-176, die Abbildung 4-177, die Abbildung 4-178 und die Abbildung 4-179 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

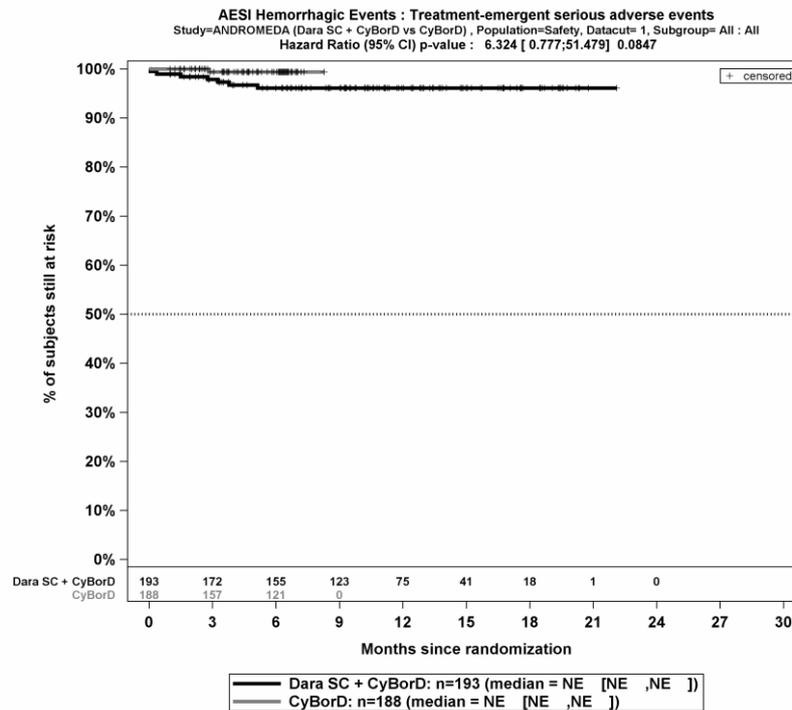
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

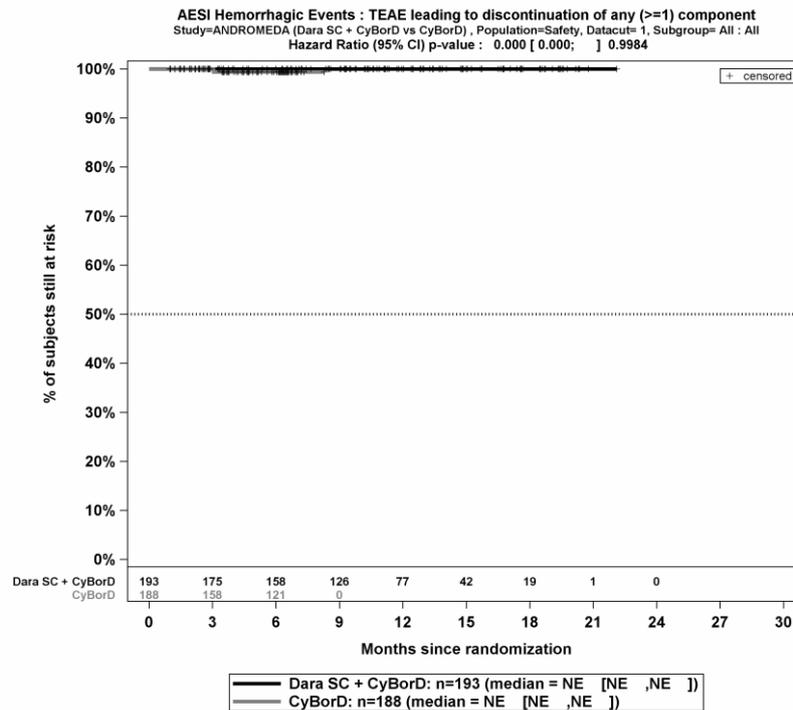
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

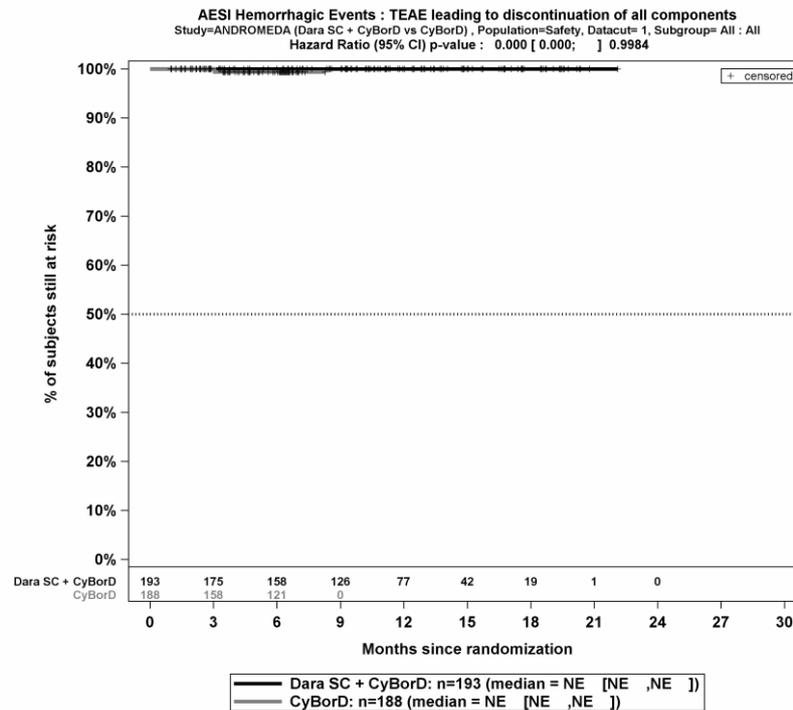
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	127/193 (65,8%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	1,68 [1,11; 2,54] p=0,0151	1,23 [1,04; 1,45] p=0,0153	12,30% [2,50%; 22,00%] p=0,0136	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4763
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,99; 3,42] p=0,0550	1,66 [0,98; 2,81] p=0,0585	6,60% [-0,10%; 13,20%] p=0,0520	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2377
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,07 [1,09; 3,93] p=0,0242	1,90 [1,07; 3,36] p=0,0288	7,50% [1,00%; 14,10%] p=0,0232	1,49 [0,80; 2,80] p=0,2107
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,53] p=0,6038	1,86 [0,17; 20,17] p=0,6095	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,6022	1,79 [0,16; 19,88] p=0,6334

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,29; 26,73] p=0,3500	2,78 [0,29; 26,41] p=0,3732	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3470	2,83 [0,29; 27,34] p=0,3677

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 127 Ereignisse (65,8 %) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (53,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,68 [1,11; 2,54]; p=0,0151), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,04; 1,45]; p=0,0153) und die Risikodifferenz (RD=12,30 % [2,50 %; 22,00 %]; p=0,0136) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,58 Monate im Behandlungsarm und 4,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,84; 1,44]; p=0,4763).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (16,6 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,1 %). 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=1,42 [0,79; 2,54]; p=0,2377).

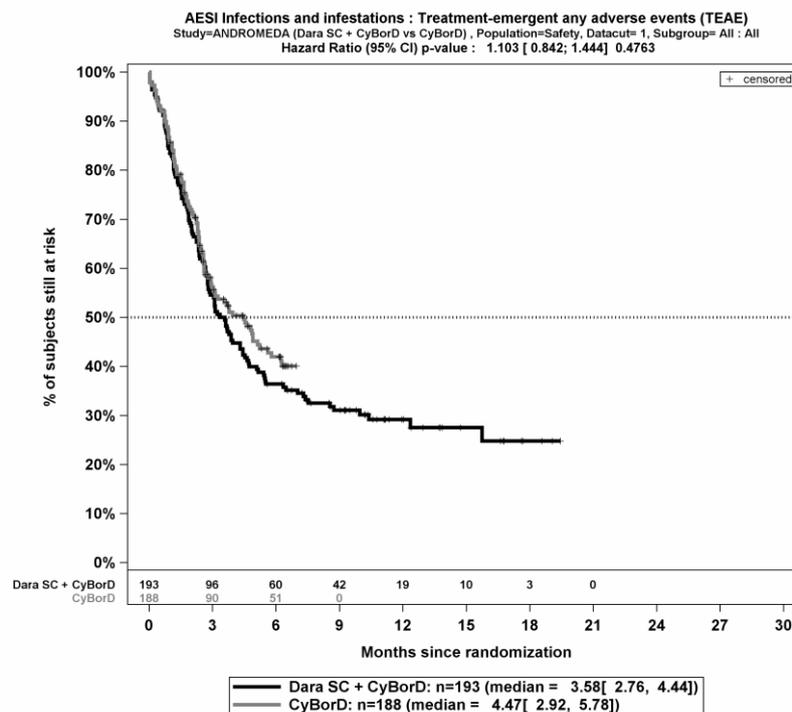
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (16,1 %) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (8,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,07 [1,09; 3,93]; p=0,0242), das Relative Risiko (RR=1,90 [1,07; 3,36]; p=0,0288) und die Risikodifferenz (RD=7,50 % [1,00 %; 14,10 %]; p=0,0232) 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=1,49 [0,80; 2,80]; p=0,2107).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,79 [0,16; 19,88]; p=0,6334).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,83 [0,29; 27,34]; p=0,3677).

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

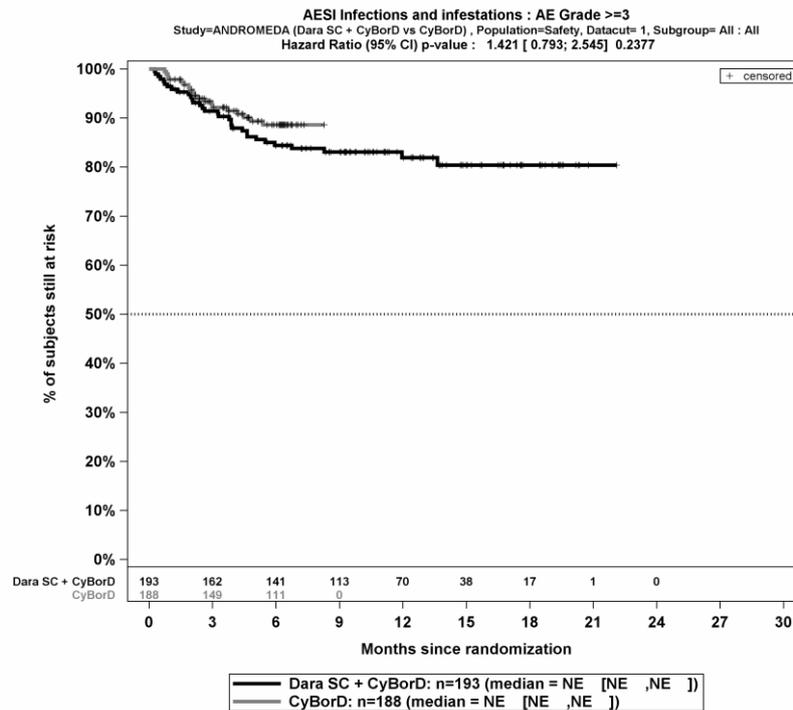
Die Abbildung 4-180, die Abbildung 4-181, die Abbildung 4-182, die Abbildung 4-183 und die Abbildung 4-184 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Jegliche UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) - *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

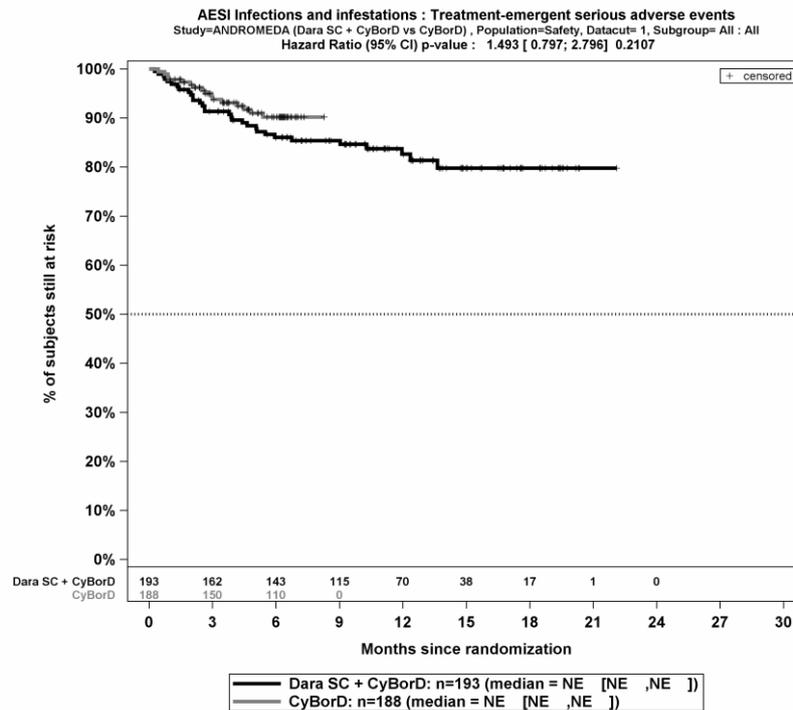
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

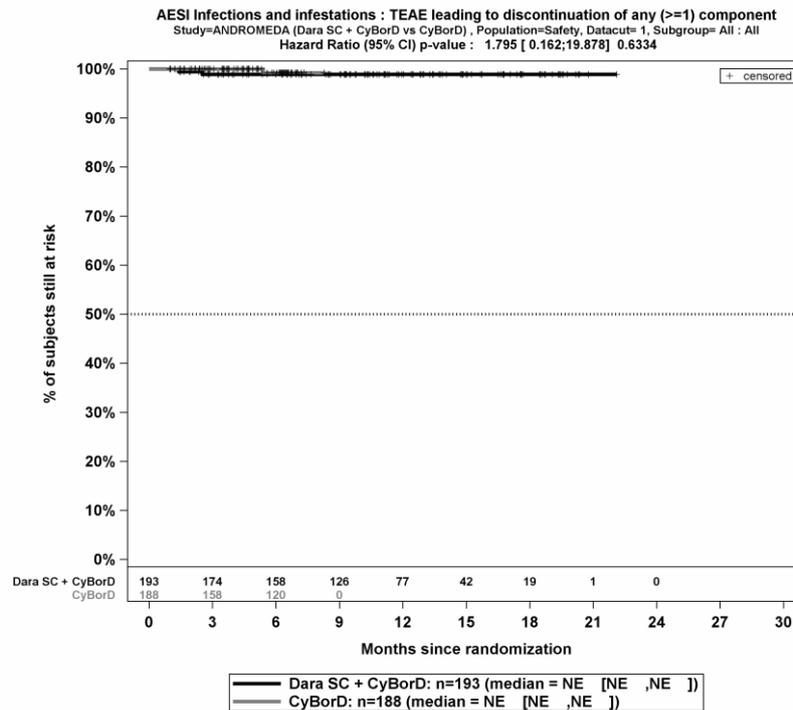
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

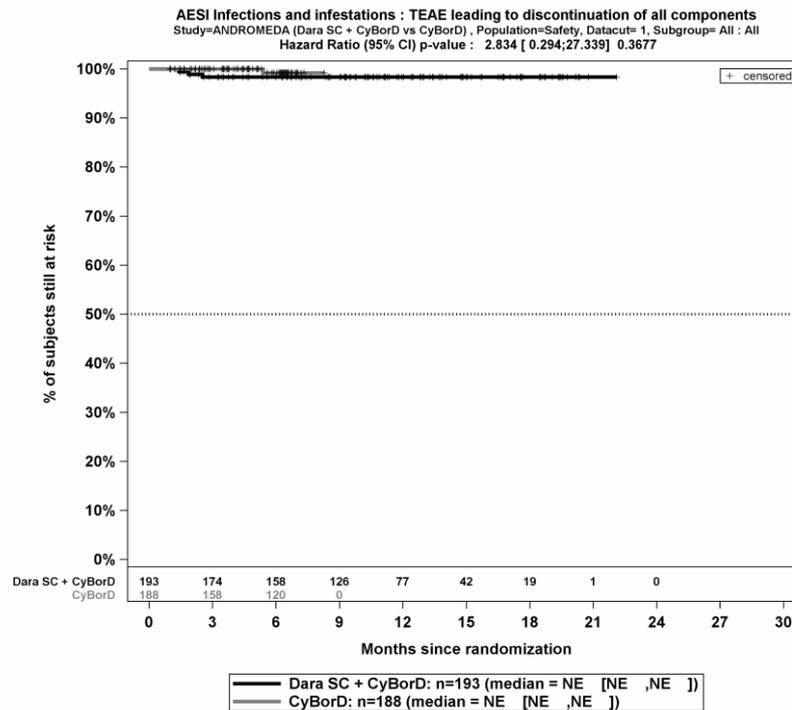
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

PT Reaktivierung eines Herpes zoster

Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6271	0,81 [0,36; 1,86] p=0,6267	-1,20% [-5,90%; 3,50%] p=0,6247	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1739	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle TSFAE13, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,4 %). 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=0,71 [0,30; 1,68]; p=0,4305).

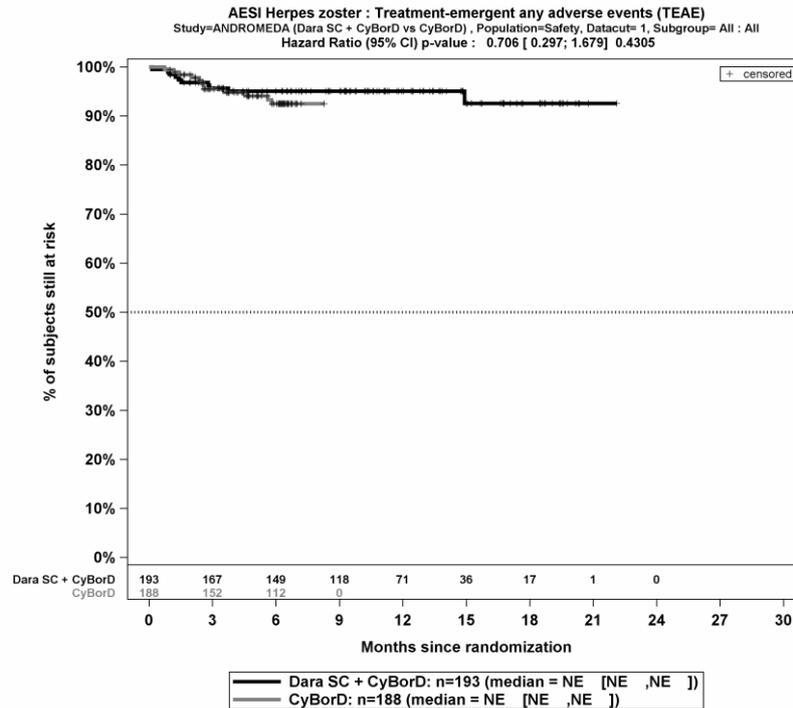
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9977).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster* 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 - PT Reaktivierung eines Herpes zoster* 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.

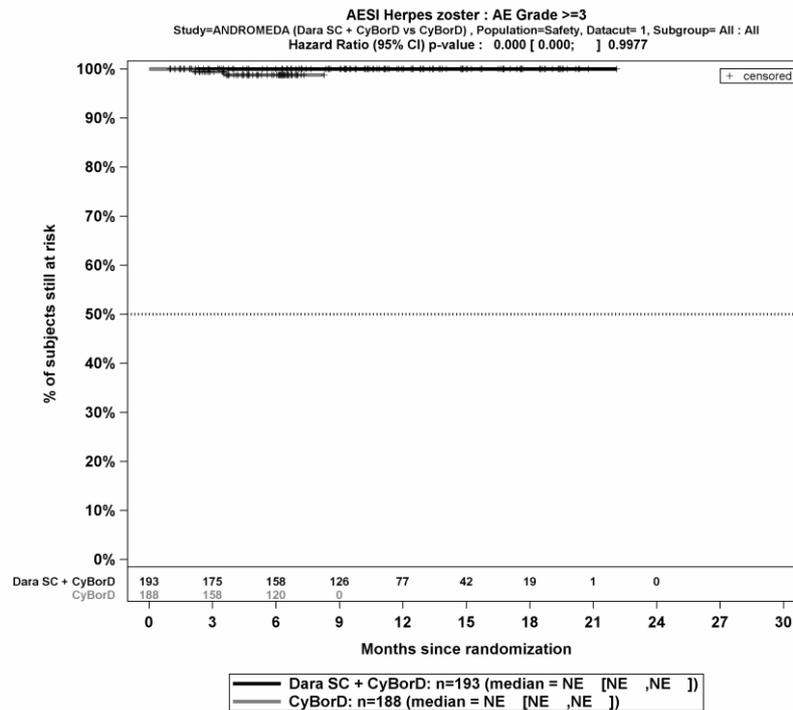
Die Abbildung 4-185, die Abbildung 4-186, die Abbildung 4-187, die Abbildung 4-188 und die Abbildung 4-189 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

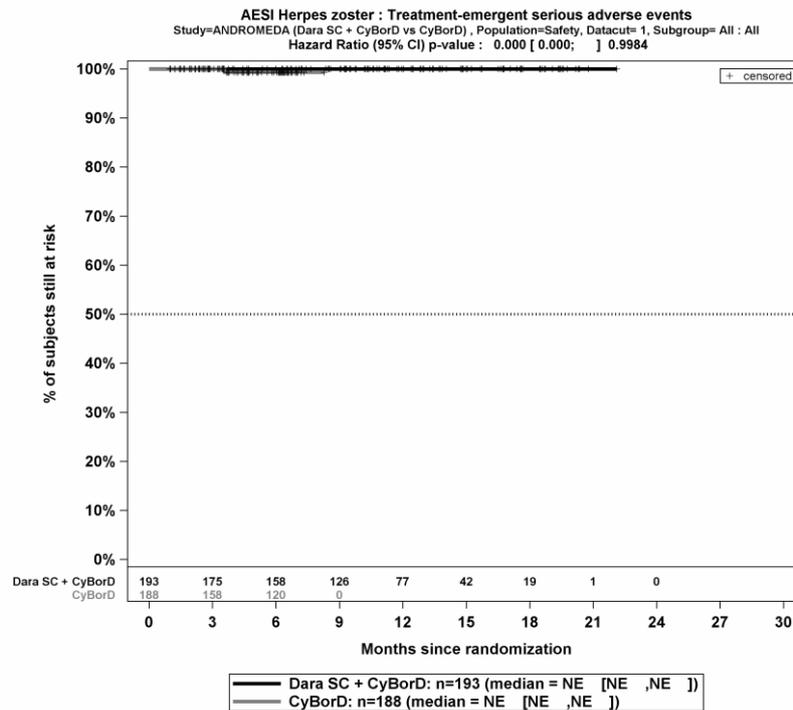
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

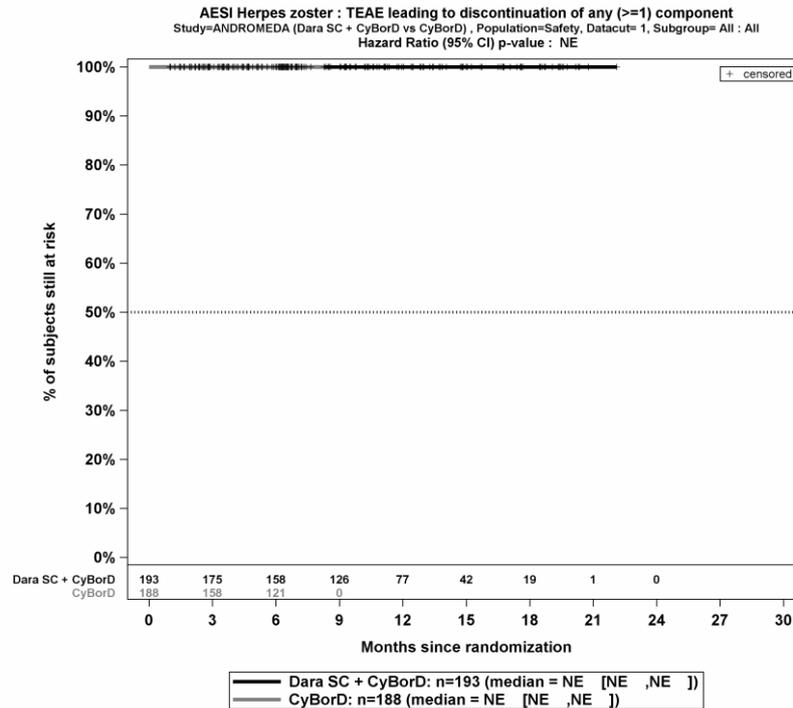
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

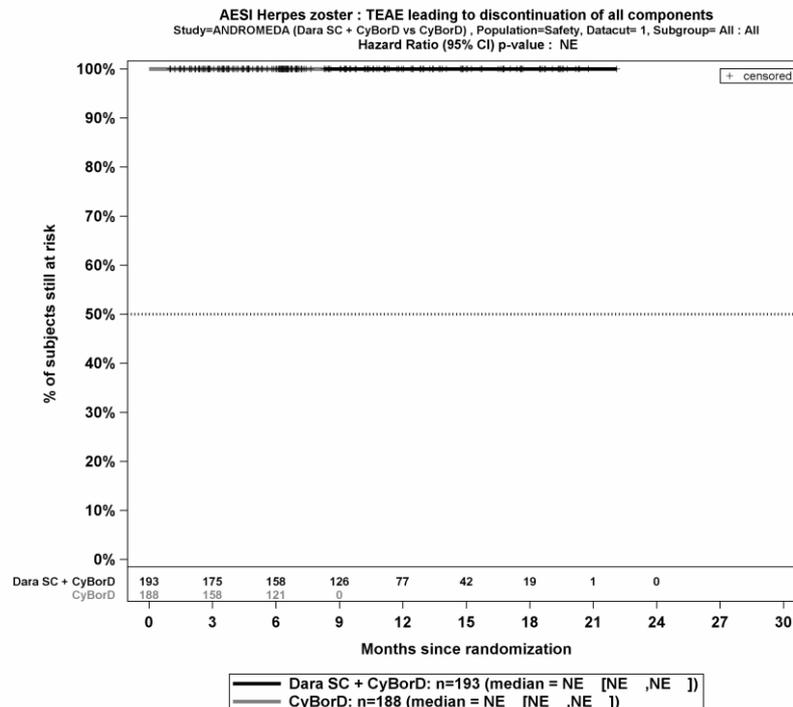
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,75; 2,85] p=0,2682	1,41 [0,77; 2,58] p=0,2691	3,50% [-2,60%; 9,60%] p=0,2652	1,18 [0,61; 2,27] p=0,6303
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,25; 9,74] p=0,6425	1,55 [0,23; 10,29] p=0,6492	0,50% [-1,70%; 2,80%] p=0,6375	1,50 [0,25; 9,01] p=0,6592
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,06; 18,59] p=0,9712	1,06 [0,06; 20,37] p=0,9712	0,00% [-1,40%; 1,40%] p=0,9703	1,14 [0,07; 18,31] p=0,9252
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 39 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (11,9 %) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (8,5 %). 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=1,18 [0,61; 2,27]; p=0,6303).

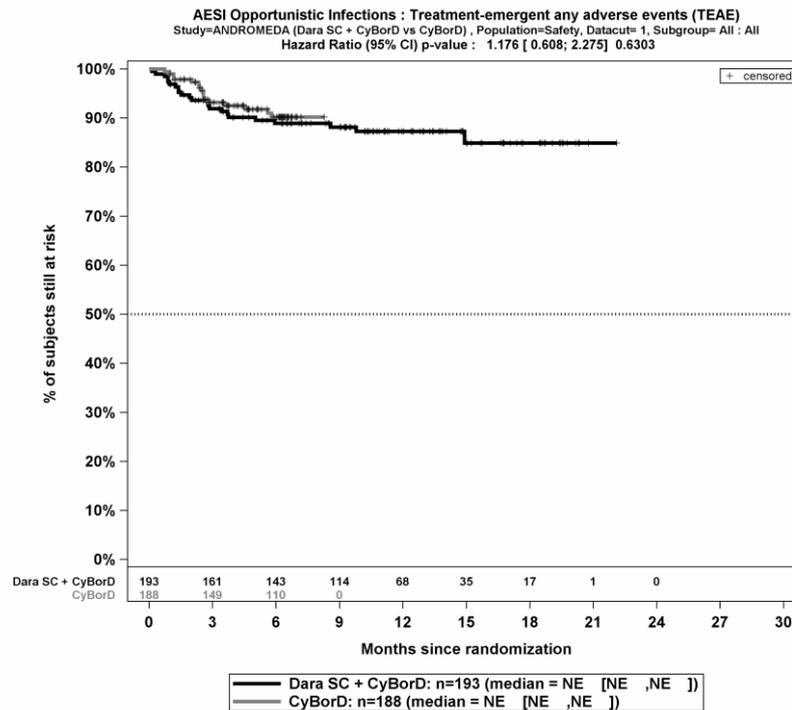
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,50 [0,25; 9,01]; p=0,6592).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,07; 18,31]; p=0,9252).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* 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 - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* 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.

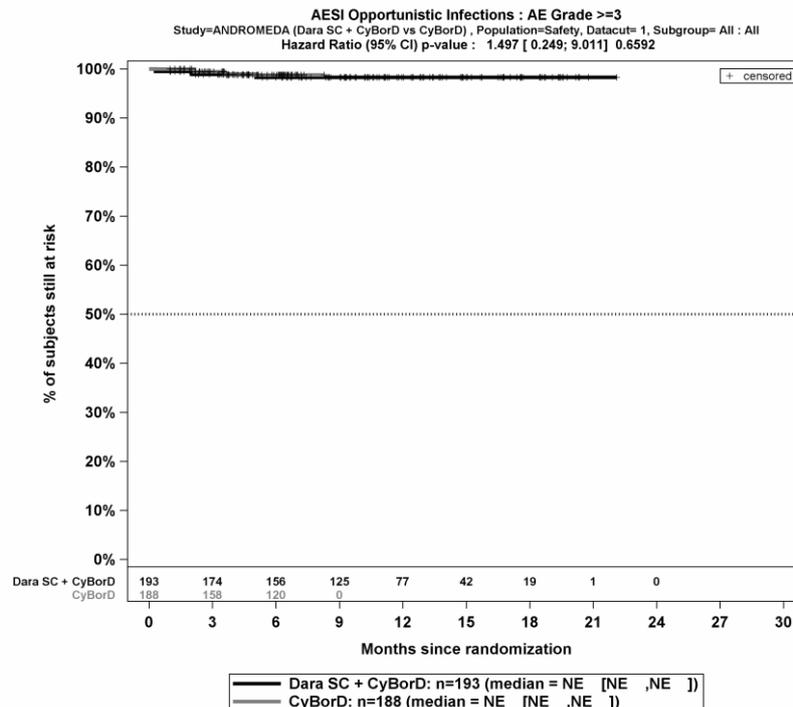
Die Abbildung 4-190, die Abbildung 4-191, die Abbildung 4-192, die Abbildung 4-193 und die Abbildung 4-194 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

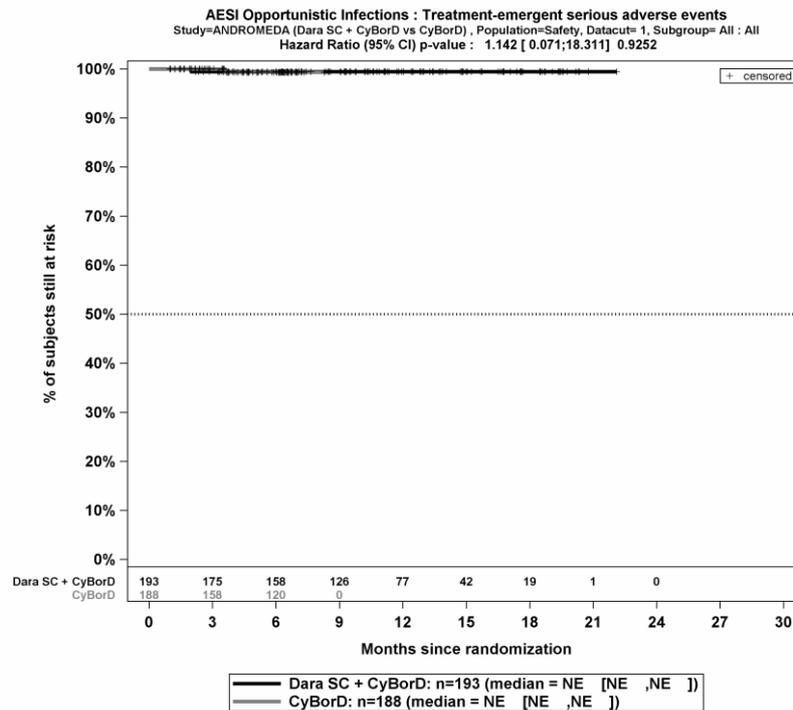
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

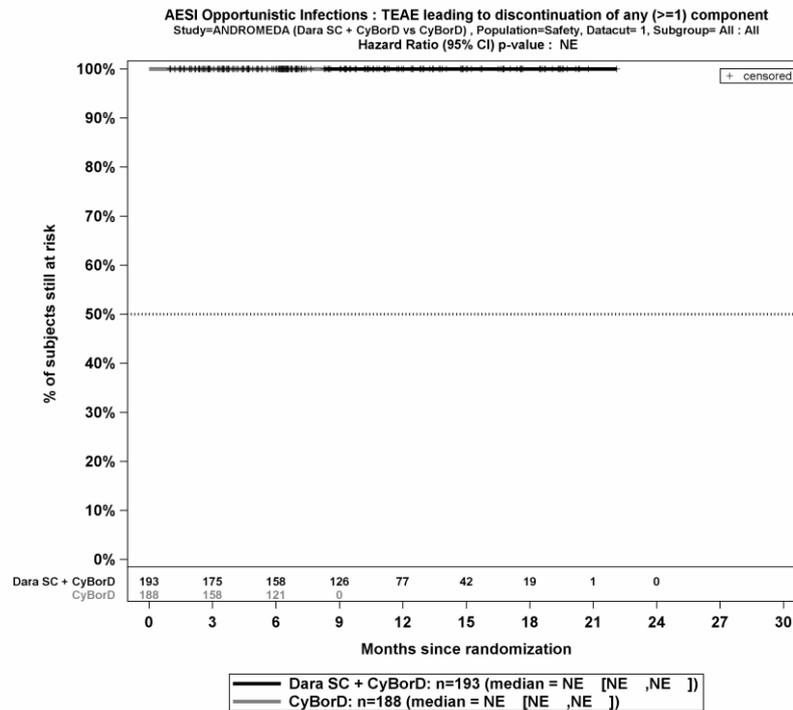
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

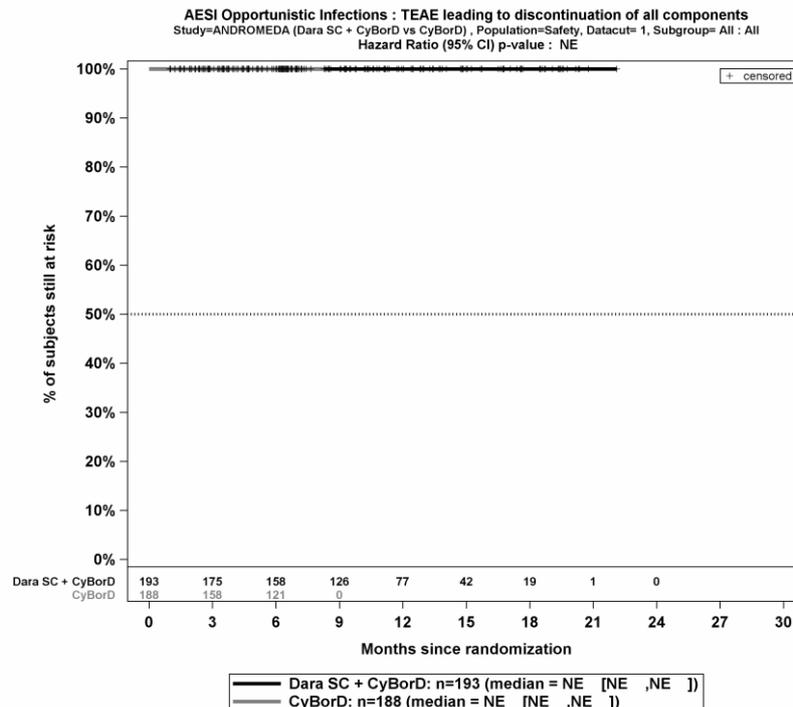
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

HLT Periphere Neuropathie NEC

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	65/193 (33,7%)	NA [NA; NA]	40/188 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,16; 2,93] p=0,0091	1,55 [1,11; 2,17] p=0,0097	12,00% [3,10%; 20,80%] p=0,0080	1,39 [0,93; 2,08] p=0,1062
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8869	1,09 [0,35; 3,39] p=0,8869	0,20% [-3,10%; 3,60%] p=0,8881	0,93 [0,28; 3,05] p=0,8983
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,67] p=0,3439	2,82 [0,30; 26,58] p=0,3652	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3398	2,65 [0,28; 25,52] p=0,3993

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

UE von besonderem Interesse - <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i>	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE14, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (33,7 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (21,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,85 [1,16; 2,93]; p=0,0091), das Relative Risiko (RR=1,55 [1,11; 2,17]; p=0,0097) und die Risikodifferenz (RD=12,00 % [3,10 %; 20,80 %]; p=0,0080) 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=1,39 [0,93; 2,08]; p=0,1062).

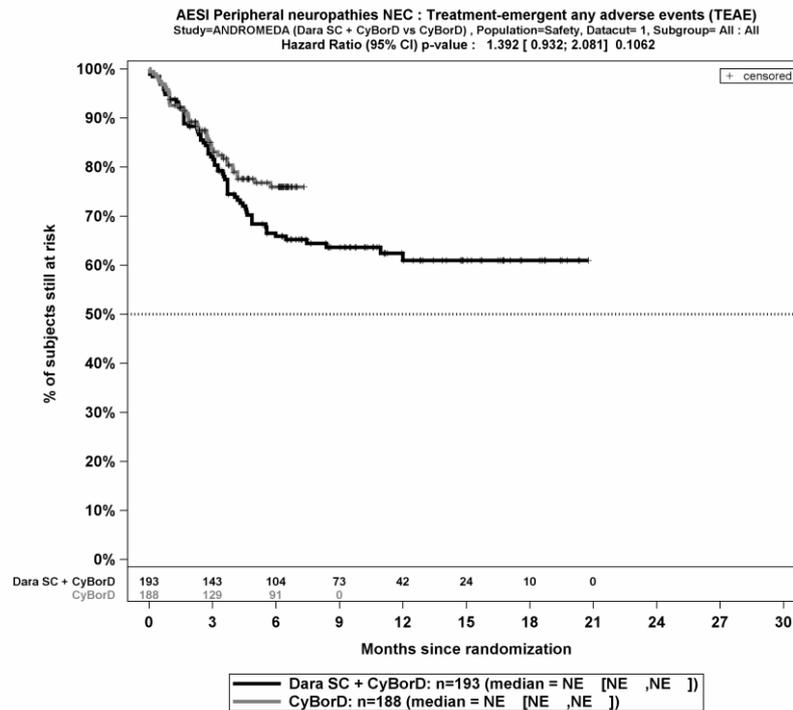
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,28; 3,05]; p=0,8983).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) 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 - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,65 [0,28; 25,52]; p=0,3993).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* 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.

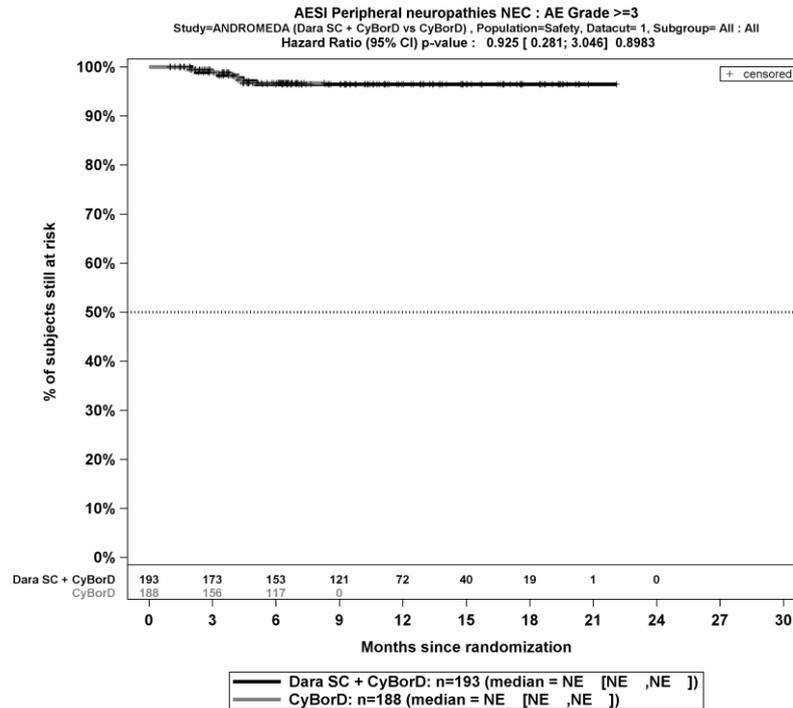
Die Abbildung 4-195, die Abbildung 4-196, die Abbildung 4-197, die Abbildung 4-198 und die Abbildung 4-199 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

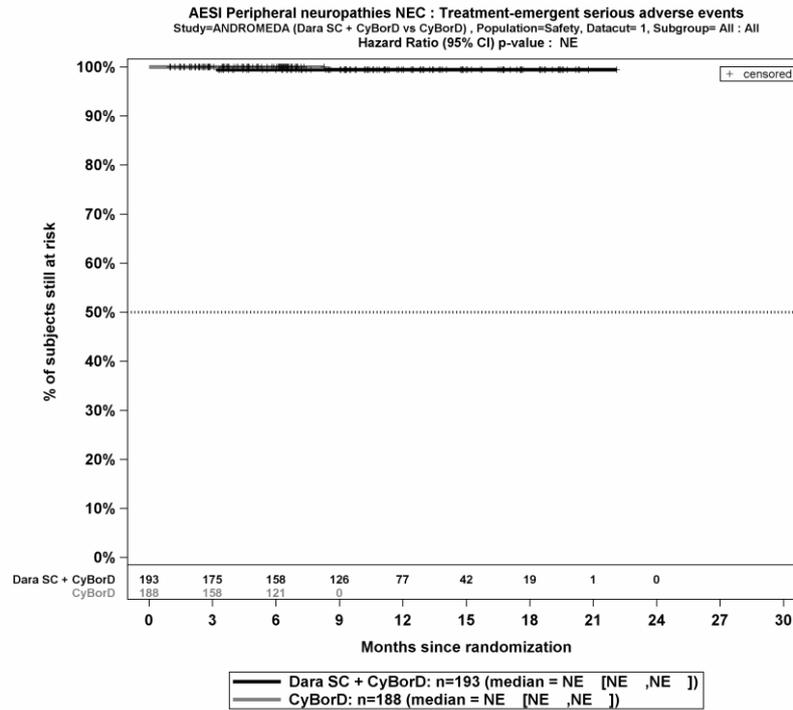
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

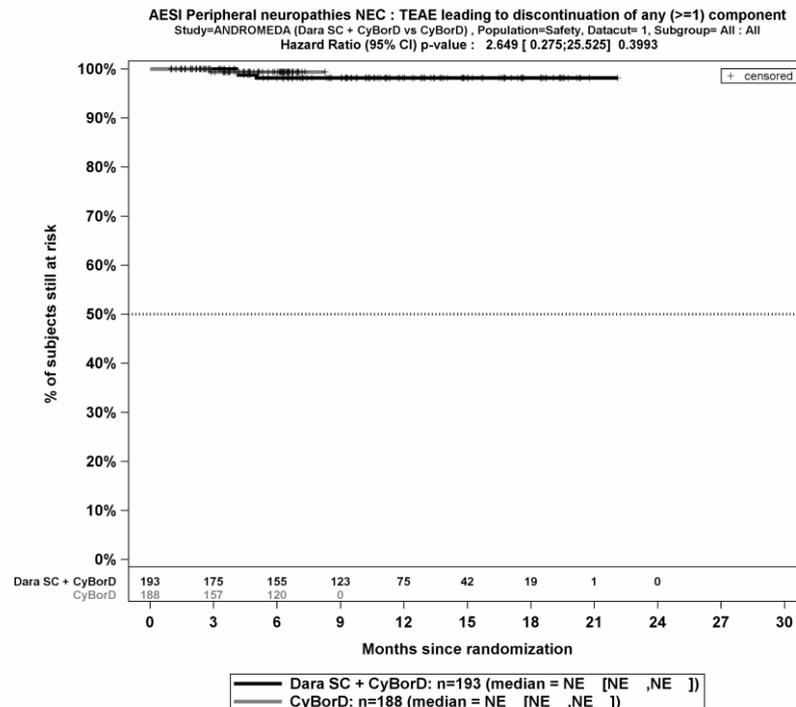
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

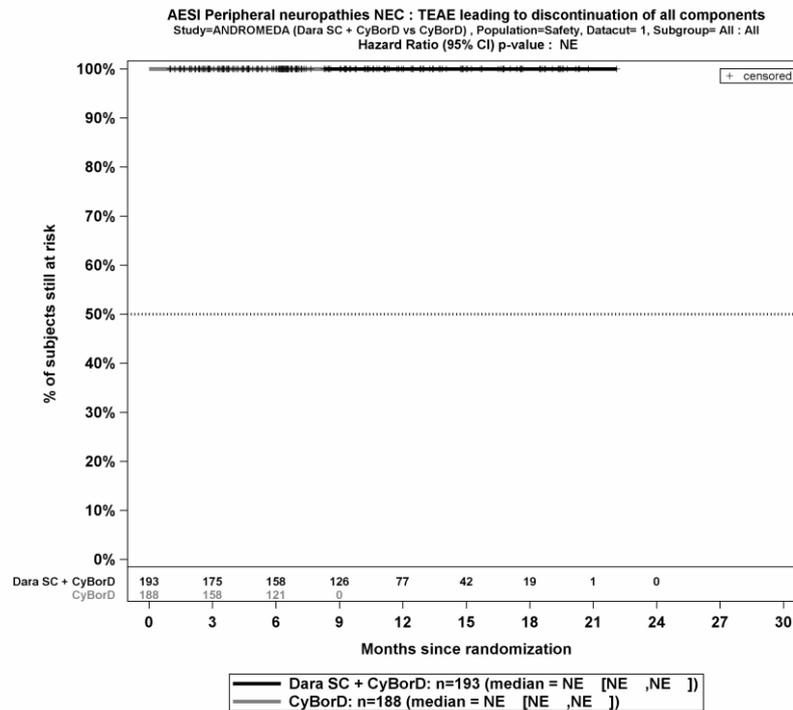
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

SOC Herzerkrankungen

Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	63/193 (32,6%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,13; 2,93] p=0,0131	1,51 [1,08; 2,10] p=0,0146	11,00% [2,40%; 19,60%] p=0,0120	1,46 [0,98; 2,18] p=0,0646
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,71; 2,36] p=0,3995	1,23 [0,76; 2,01] p=0,4002	2,90% [-3,80%; 9,70%] p=0,3952	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6172
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,67; 2,22] p=0,5094	1,18 [0,72; 1,91] p=0,5118	2,30% [-4,50%; 9,10%] p=0,5068	1,08 [0,63; 1,85] p=0,7749
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,53] p=0,9175	0,92 [0,19; 4,49] p=0,9178	-0,10% [-2,70%; 2,40%] p=0,9184	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9236

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

UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,66] p=0,5684	0,49 [0,04; 5,89] p=0,5763	-0,50% [-2,30%; 1,20%] p=0,5631	0,50 [0,05; 5,56] p=0,5759

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 40, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (32,6 %) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (21,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,82 [1,13; 2,93]; p=0,0131), das Relative Risiko (RR=1,51 [1,08; 2,10]; p=0,0146) und die Risikodifferenz (RD=11,00 % [2,40 %; 19,60 %]; p=0,0120) 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=1,46 [0,98; 2,18]; p=0,0646).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (15,5 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (12,8 %). 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=1,15 [0,67; 1,98]; p=0,6172).

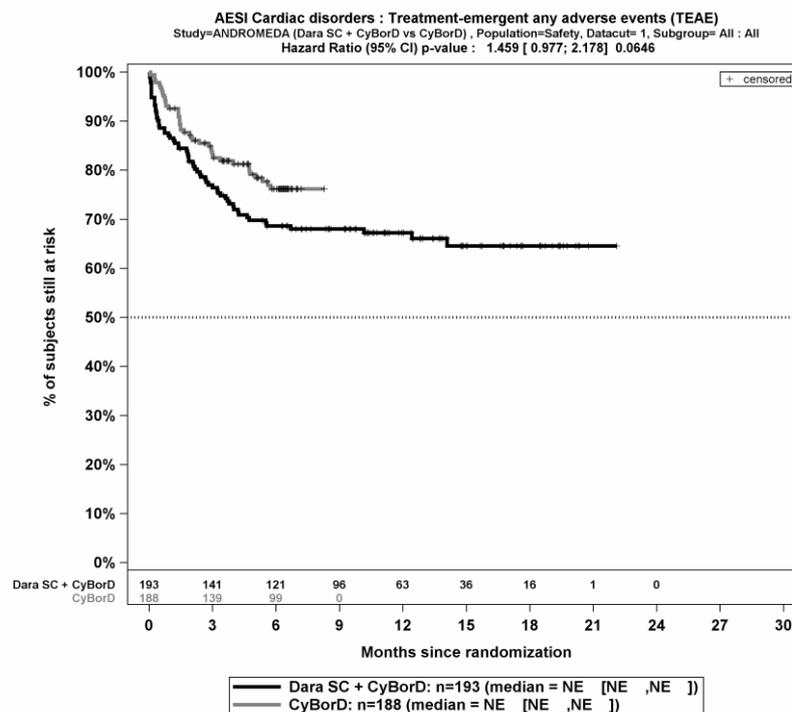
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (15,5 %) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (13,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,63; 1,85]; p=0,7749).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,6 %). 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=0,92 [0,19; 4,60]; p=0,9236).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,05; 5,56]; p=0,5759).

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

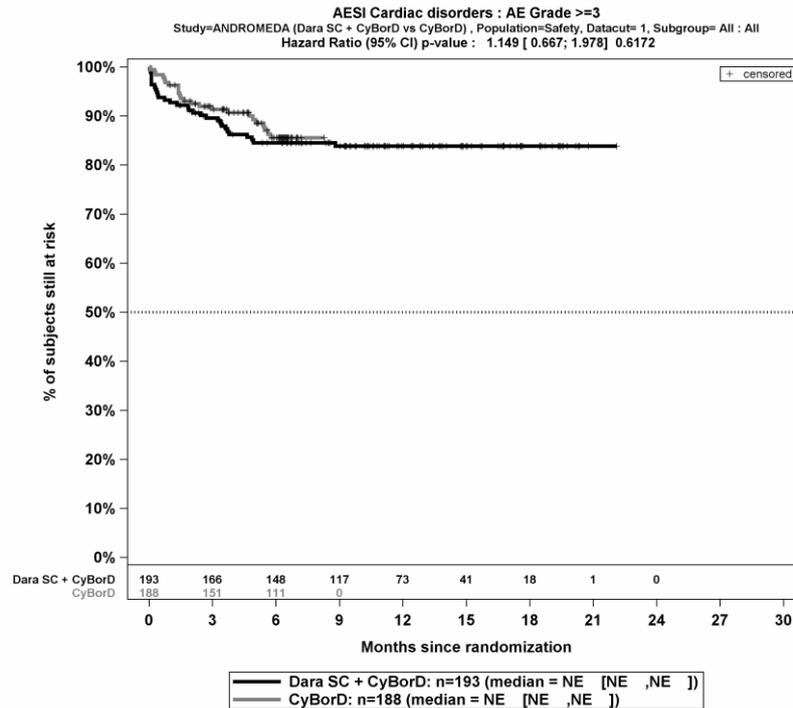
Die Abbildung 4-200, die Abbildung 4-201, die Abbildung 4-202, die Abbildung 4-203 und die Abbildung 4-204 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Jegliche UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) - *UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

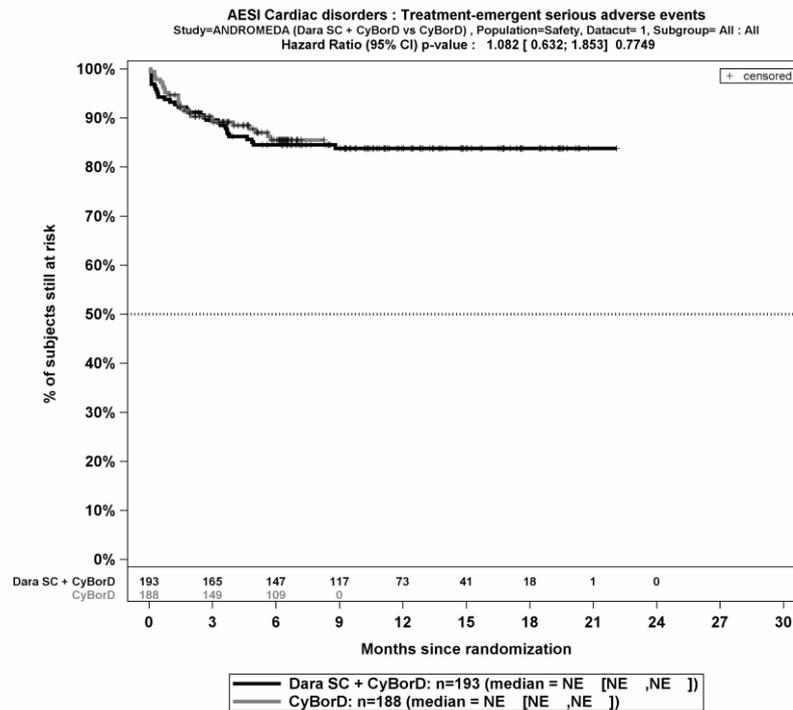
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

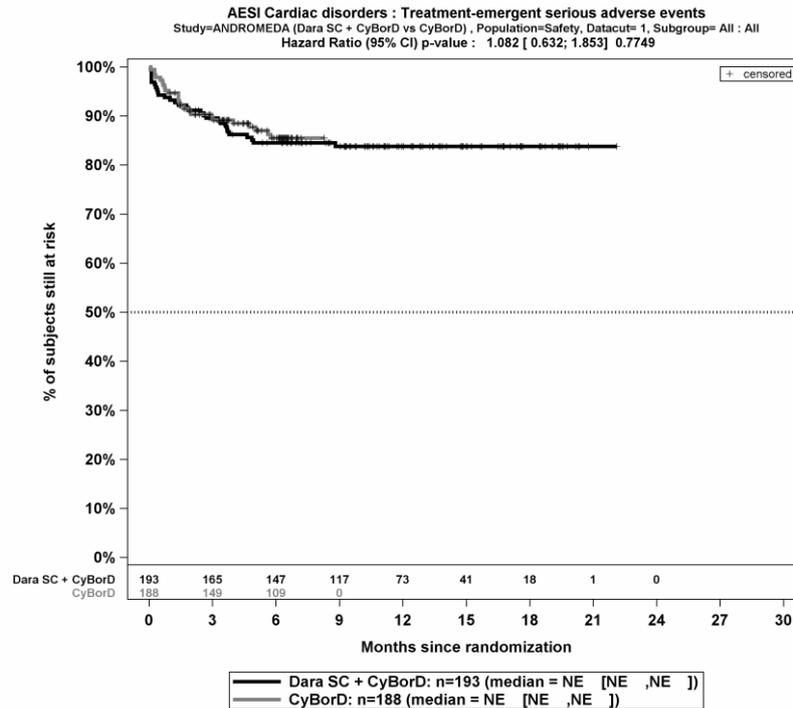
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

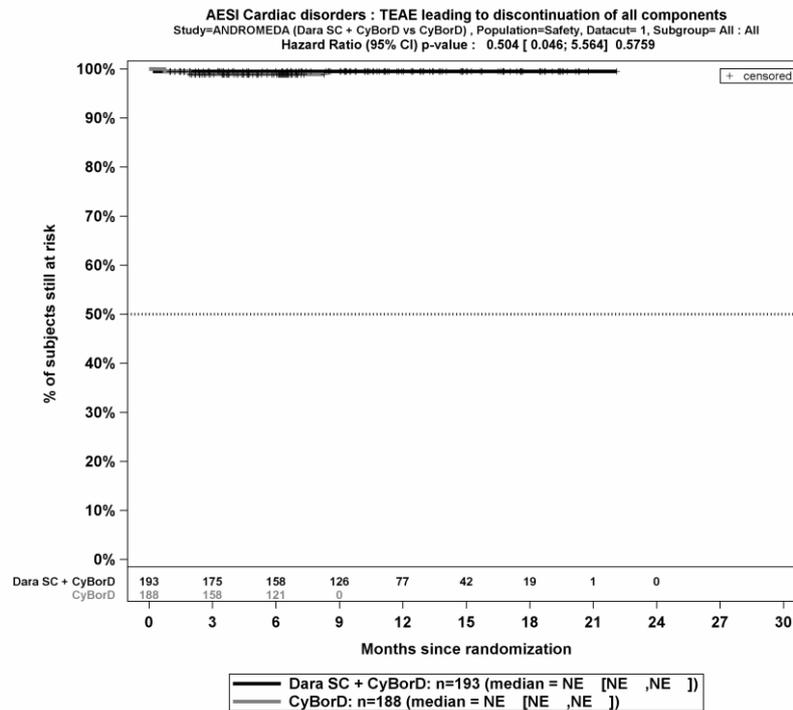
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Tabelle 4-129: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	41/193 (21,2%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,75; 2,07] p=0,4017	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4031	3,40% [-4,50%; 11,40%] p=0,3990	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	0,90 [0,38; 2,11] p=0,8060	0,91 [0,41; 1,99] p=0,8052	-0,60% [-5,30%; 4,10%] p=0,8049	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,44; 4,65] p=0,5615	1,40 [0,45; 4,33] p=0,5607	1,00% [-2,40%; 4,50%] p=0,5564	1,33 [0,42; 4,20] p=0,6253
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977

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

UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TSFAE02, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (21,2 %) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (18,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,59; 1,52]; p=0,8228).

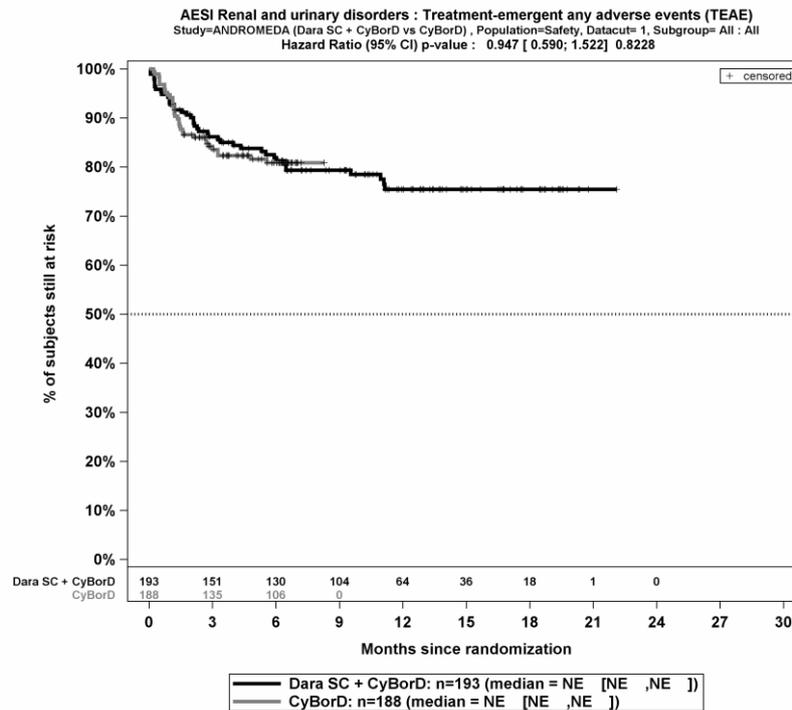
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (5,7 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz 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=0,76 [0,33; 1,77]; p=0,5287).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,6 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,42; 4,20]; p=0,6253).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). 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=NA [NA; NA]; p=0,9977).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* 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.

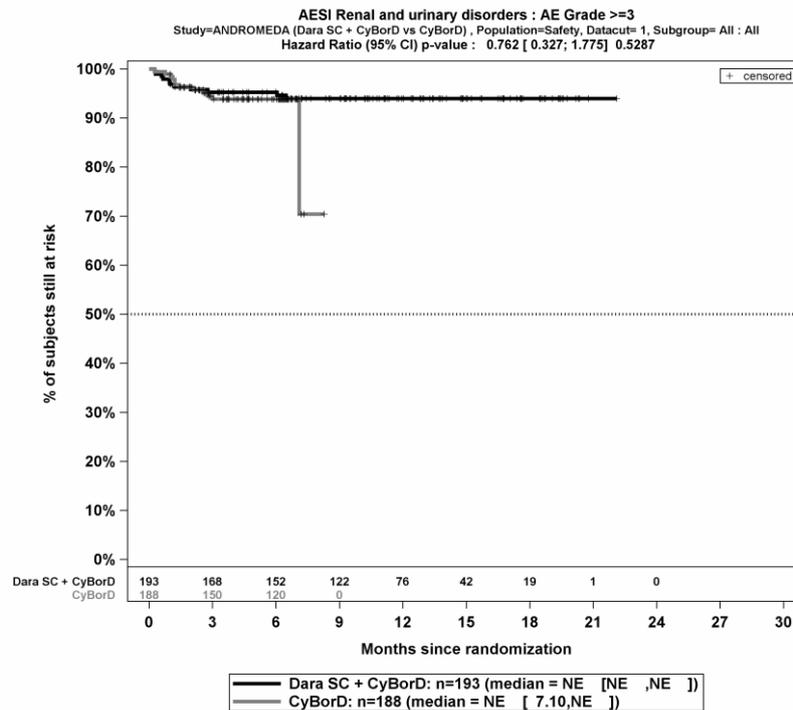
Die Abbildung 4-205, die Abbildung 4-206, die Abbildung 4-207, die Abbildung 4-208 und die Abbildung 4-209 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

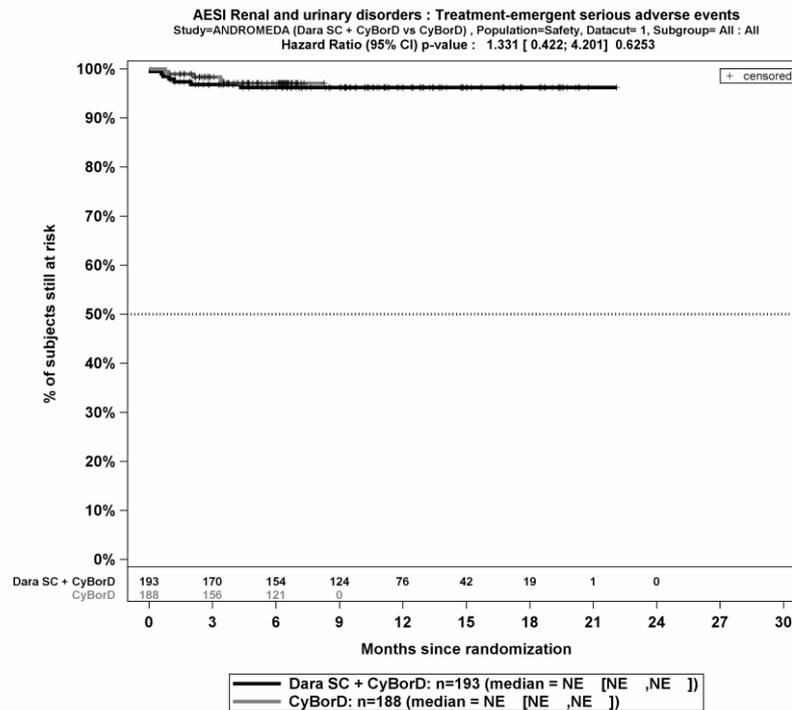
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

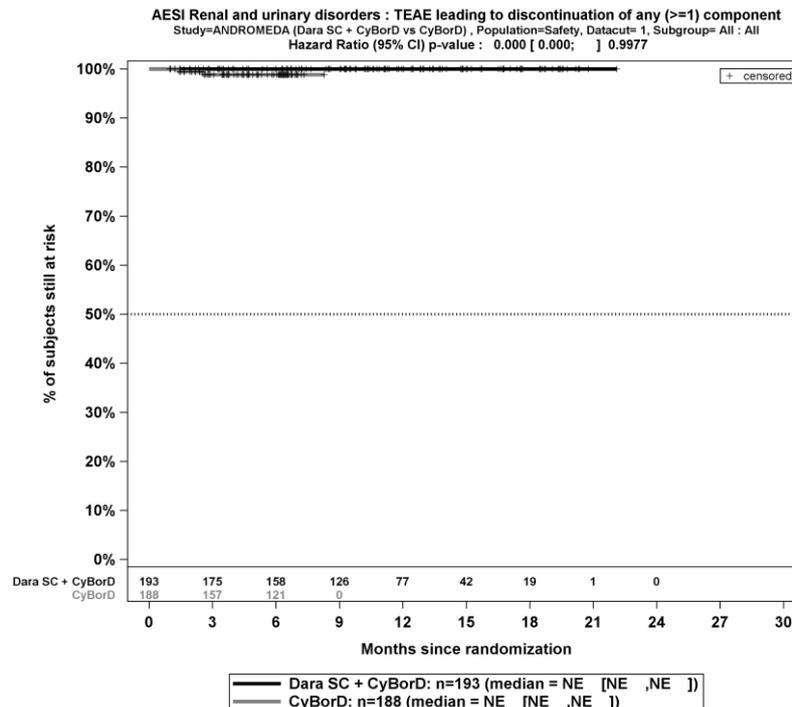
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

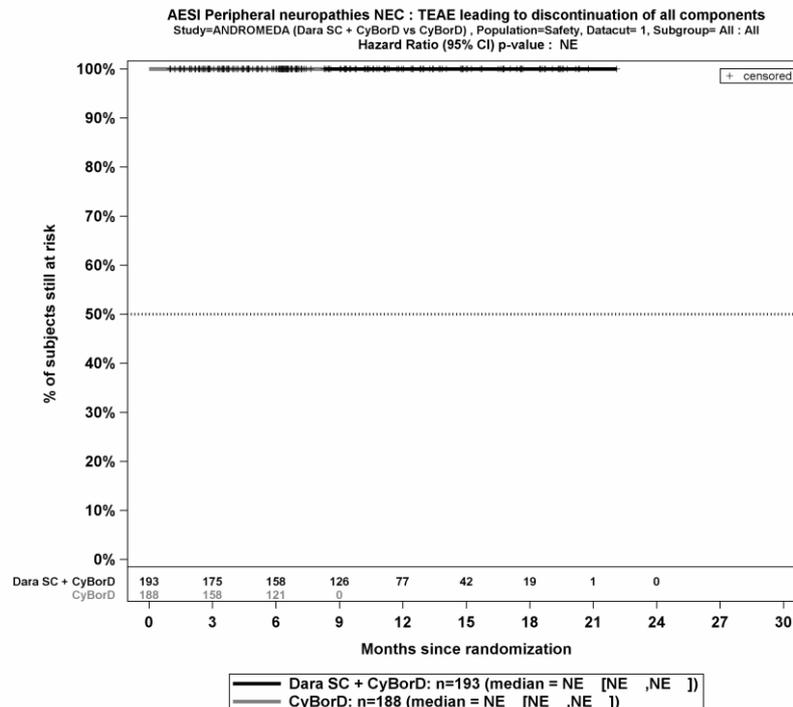
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) - *UE* von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Tabelle 4-130: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2649	0,65 [0,30; 1,39] p=0,2677	-2,80% [-7,90%; 2,20%] p=0,2680	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,80%; 0,50%] p=0,2746	NA [NA; NA] p=0,9984
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			

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

UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA			
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle 41, Tabelle TSFAE05, Tabelle 34 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,0 %). 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=0,57 [0,25; 1,30]; p=0,1831).

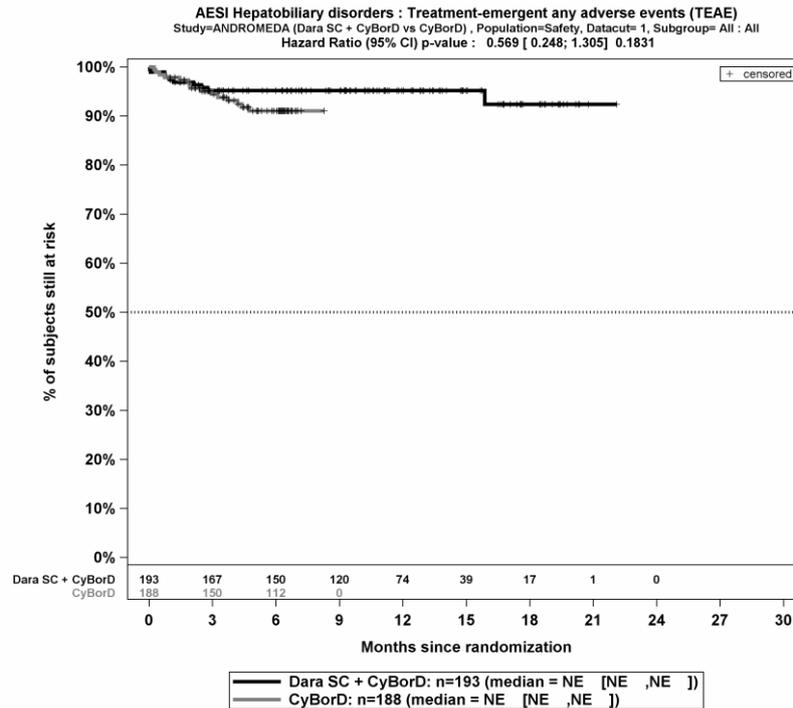
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9984).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) 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 - SOC Leber- und Gallenerkrankungen* 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 - SOC Leber- und Gallenerkrankungen* 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.

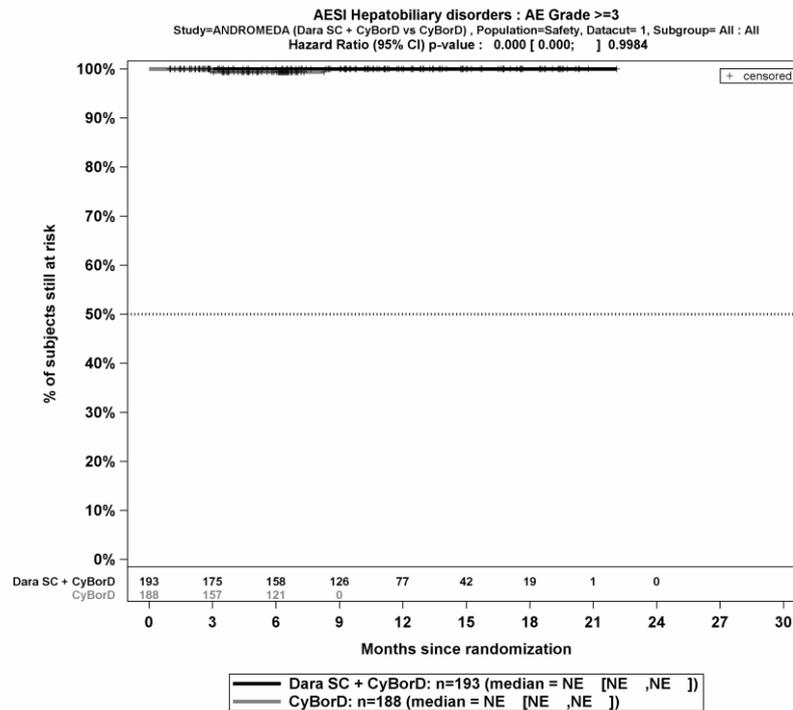
Die Abbildung 4-210, die Abbildung 4-211, die Abbildung 4-212, die Abbildung 4-213 und die Abbildung 4-214 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

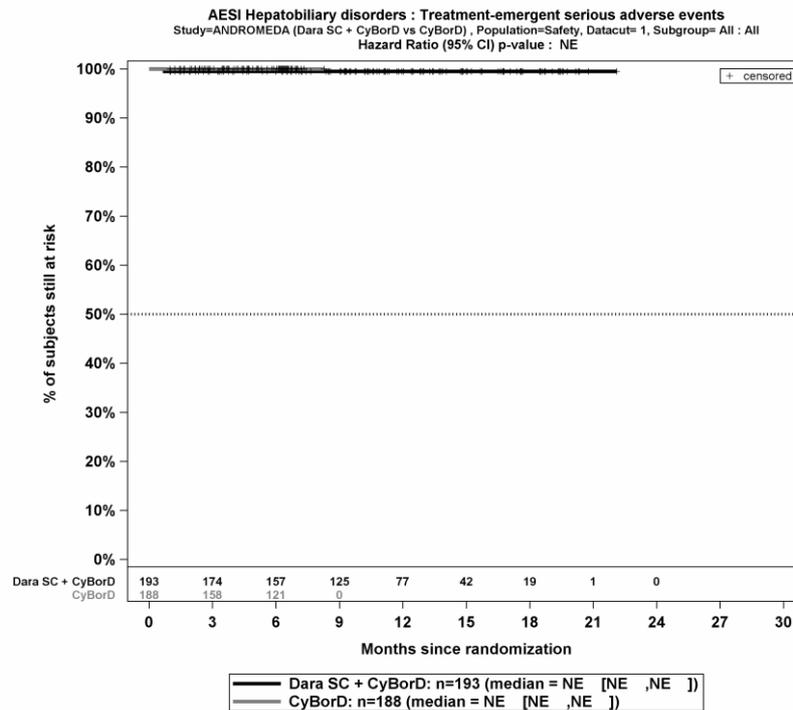
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

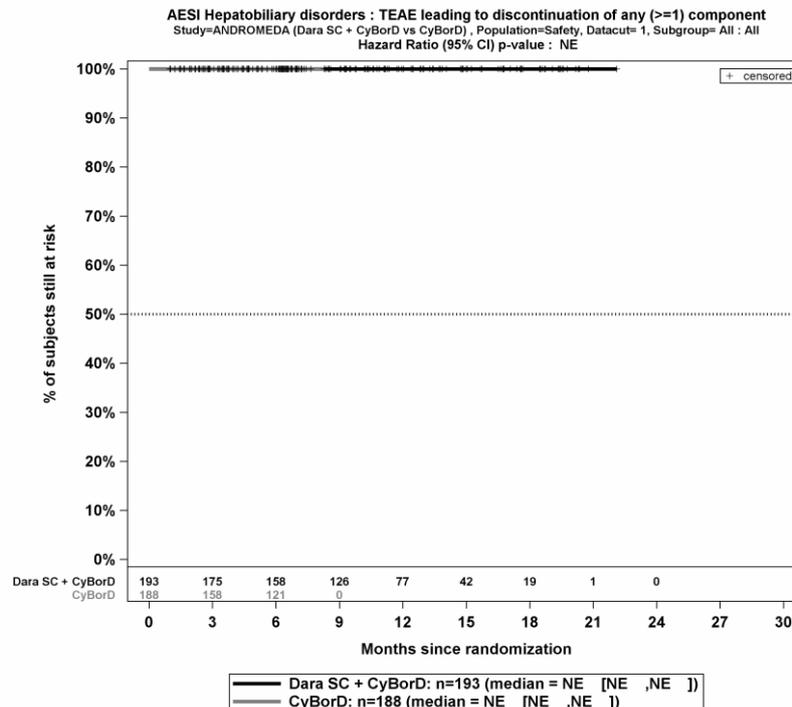
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA*



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

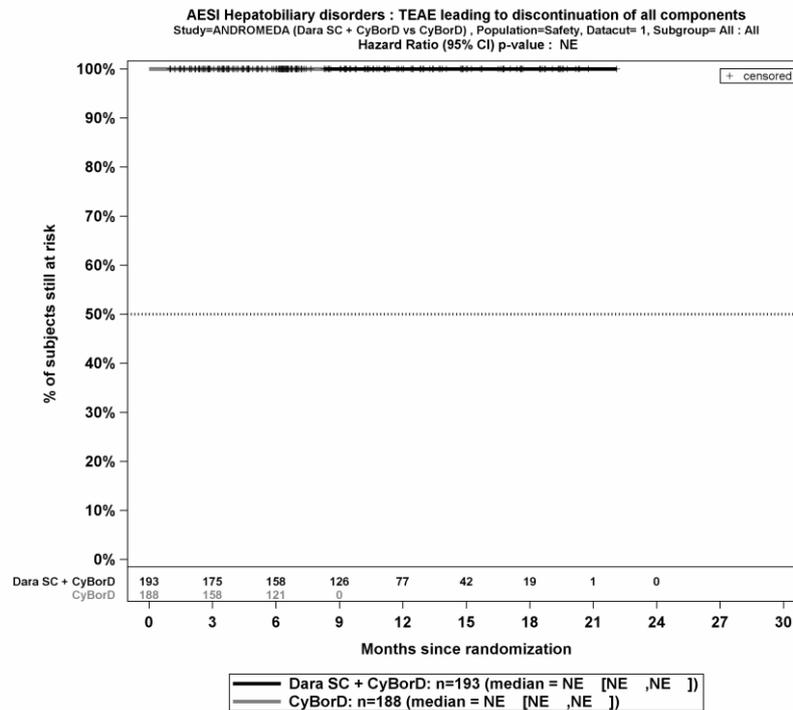
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Sekundärmalignome

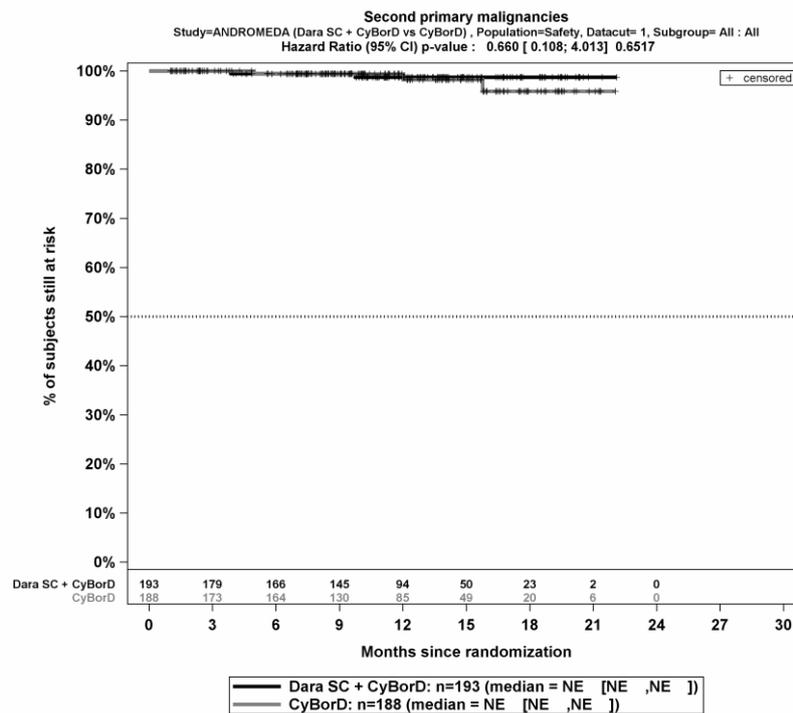
Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,02] p=0,6587	0,67 [0,12; 3,90] p=0,6596	-0,50% [-2,80%; 1,80%] p=0,6596	0,66 [0,11; 4,01] p=0,6517
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl >=60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle LSFSPM01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* werden anders als die anderen UE nicht bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert, sondern über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei wird lediglich das Eintreten des Ereignisses als solches unabhängig von dem Schweregrad nach CTCAE bestimmt. Auch eine Unterscheidung nach schwer/schwerwiegend wird hierbei nicht gemacht. Ebenso erfolgt keine Dokumentation darüber, ob infolge des Auftretens eines Sekundärmalignoms ein Therapieabbruch erfolgt. Daher werden für die *UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* nur *Jegliche UE* dargestellt.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,6 %). 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=0,66 [0,11; 4,01]; p=0,6517).

Die Abbildung 4-215 zeigt für die Studie ANDROMEDA die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Übrige UE von besonderem Interesse

Bei der Studie ANDROMEDA werden für die folgenden *UE von besonderem Interesse* keine Ereignisse festgestellt:

- COVID-19
- PT Reaktivierung einer Hepatitis B

Daher erfolgt keine tabellarische Darstellung für diese *UE von besonderem Interesse*.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie ANDROMEDA werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Es werden die in der Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.5.1 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-132 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den 1. Datenschnitt dargestellt.

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

Tabelle 4-132 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zyto genetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Mortalität														
Gesamtüberleben														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität														
MOD-PFS														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur schweren Organschädigung														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
HemPFS														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ansprechrte CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Organansprechrte (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zum Organansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Organprogressionsrate (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur Organprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EQ-5D VAS														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EORTC QLQ Einzelitems														
ANDROMEDA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen															
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS															
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Verträglichkeit															
Jegliche UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)															
ANDROMEDA	●	●	●	●	● ^{nc}	● ^{nc}	●	●	● ^{nc}						
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)															
ANDROMEDA	●	●	●	●	● ^{nc}	● ^{nc}	●	●	● ^{nc}						
Schwerwiegende UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)															
ANDROMEDA	●	●	●	●	● ^{nc}	● ^{nc}	●	●	● ^{nc}						

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)															
ANDROMEDA	●	●	●	●	● ^{ig}	● ^{ig}	●	●	● ^{ig}						
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)															
ANDROMEDA	●	●	●	●	● ^{ig}	● ^{ig}	●	●	● ^{ig}						
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Die Einteilung des kardialen Stadiums zu Baseline erfolgt nach Mayo.</p> <p>b: Die Feststellung der kardialen Beteiligung erfolgt nach Mayo.</p> <p>c: Stadium I: Proteinurie <=5 g/24 h und eGFR >=50 ml/min pro 1,73 m², Stadium II: entweder Proteinurie >5 g/24 h oder eGFR <50 ml/min pro 1,73 m², Stadium III: Proteinurie >5 g/24 h und eGFR <50 ml/min pro 1,73 m²</p> <p>d: Anomale Alkalische Phosphatase zu Baseline ist definiert als >1,5 ULN.</p> <p>e: Ein Ansprechen bezüglich der dFLC ist definiert als Reduktion um >50 % der dFLC.</p> <p>f: Zur Hochrisikogruppe zählen Studienteilnehmer mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16) zu Baseline.</p>															

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)</p> <p>Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)</p> <p>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)</p> <p>Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)</p> <p>Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)</p> <p>Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)</p> <p>Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)</p> <p>t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)</p>	<p>g: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (30) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (71).</p> <p>Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete hematologic Response); CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); 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 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); min: Minute; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); t: Translokation; UE: Unerwünschte Ereignisse; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).; vs: versus.</p>
---	---

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-133 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.

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind für die Studie ANDROMEDA zu den folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - MOD-PFS
 - HemPFS
 - Ansprechrate CHR (nach 6 Monaten und gesamt)
 - Zeit bis zum Erreichen des CHR
 - Zeit bis zum Erreichen der iFLC $<ULN$, der iFLC ≤ 20 mg/l, der dFLC <10 mg/l
 - Organansprechraten: Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate (nach 6 Monaten und gesamt)
 - Zeit bis zum Organansprechen: Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen
 - Organprogressionsraten: Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate (nach 6 Monaten)
 - Zeit bis zur Organprogression: Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression
 - EQ-5D VAS Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
 - EORTC QLQ Einzelitems
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt EQ-5D VAS werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils \geq MCID 7 und \geq MCID 10 Punkte und um jeweils \geq Schwellenwert 15 Punkte aufgeführt. Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ Einzelitems und EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen werden sowohl Interaktionstests für eine

Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils \geq MCID 10 Punkte und um jeweils \geq Schwellenwert 15 Punkte aufgeführt. Für die Summenskalen MCS und PCS des SF-36v2 werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils \geq MCID 5 Punkte und um jeweils \geq Schwellenwert 10,80 Punkte (MCS) bzw. 10,05 Punkte (PCS) 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-I werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p -Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-133: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie ANDROMEDA und die genannten Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Mortalität														
Gesamtüberleben^{h, j, k}														
ANDROMEDA	0,715	0,673	0,279	0,560	0,978	0,889	0,242	0,664	0,116	0,812	0,206	0,315	0,169	0,283
Morbidität														
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert)^{h, j, k}														
ANDROMEDA	0,427	0,637	0,137	0,300	0,817	0,836	0,636	0,620	0,198	0,680	0,071	0,660	0,293	0,608
Zeit bis zur schweren Organschädigung (Therapiewechsel unzensiert)^{h, j, k}														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (Therapiewechsel unzensiert)^{h, j, k}														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,838	0,234	1,000	0,554	0,442	0,762	0,533	0,110	0,921	0,990	0,488	0,993	0,345	0,514
HemPFS^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,586	0,618	0,080	0,376	0,754	0,967	0,343	0,956	0,045	0,735	0,140	0,592	0,235	0,691
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,139	0,861	0,184	0,188	0,111	0,706	0,610	0,160	0,017	0,068	1,000	0,071	0,052	0,512
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,209	0,714	0,208	0,074	0,036	0,880	0,742	0,083	0,037	0,021	NA	0,627	0,174	0,132
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	<0,0001	0,301	0,137	0,725	0,076	0,577	0,347	0,074	0,468	0,979	NA	0,104	0,394	0,143
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,989	0,147	0,784	0,178	0,053	0,543	0,953	0,041	0,981	0,155	0,973	0,210	0,566	0,074
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <=20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,655	0,507	0,194	0,086	0,097	0,853	0,163	0,045	0,268	0,975	0,979	0,160	0,880	0,920
Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,548	0,223	0,757	0,243	0,010	0,320	0,881	0,005	0,634	0,329	0,976	0,043	0,342	0,042
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,906	0,031	0,225	0,104	NA	0,321	0,998	NA	0,715	0,163	0,231	0,605	0,354	0,899
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,739	0,049	0,673	0,133	NA	0,987	0,881	0,158	0,574	0,296	0,124	0,964	0,360	0,479
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,325	0,440	0,861	0,455	0,396	0,761	0,149	0,822	0,005	0,614	1,000	0,849	0,066	0,034
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,962	0,673	0,323	0,964	0,340	0,631	0,720	0,537	0,016	0,650	NA	0,427	0,171	0,106
Hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
Hepatische Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,733	0,047	0,346	0,136	0,711	0,661	0,821	0,985	0,536	0,635	0,982	0,344	0,578	0,987
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,465	0,559	0,336	0,855	0,231	0,299	0,593	0,445	0,060	0,271	0,999	0,599	0,326	0,329
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	0,396	0,562	0,270	0,195	NA	0,154	0,514	1,000	0,691	0,988	0,452	0,091	0,886	0,170
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,144	0,391	0,235	0,604	0,024	0,120	0,828	0,017	0,022	0,521	1,000	0,408	0,173	0,808
Hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,l}														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,230	0,526	0,771	0,303	0,990	0,245	0,722	0,989	0,318	0,551	0,984	0,343	0,592	0,653
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	0,234	0,016	0,362	0,089	0,115	0,011	0,535	0,732	0,084	0,431	0,581	0,886	0,595	0,402
Zeit bis zur hepatischen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)^{h,j,k}														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
EQ-5D VAS^{h,j,k}														
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7 Punkte														
ANDROMEDA	0,232	0,435	0,370	0,419	0,754	0,481	0,904	0,579	0,950	0,175	0,891	0,104	0,623	0,381

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zyto genetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7 Punkte														
ANDROMEDA	0,264	0,487	0,856	0,353	0,439	0,043	0,861	0,849	0,941	0,259	0,978	0,270	0,805	0,729
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,221	0,498	0,343	0,184	0,916	0,570	0,430	0,775	0,775	0,308	0,969	0,425	0,383	0,271
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,214	0,363	0,997	0,278	0,262	0,091	0,435	0,820	0,906	0,196	0,968	0,259	0,704	0,478
EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,138	0,263	0,134	0,128	0,574	0,644	0,657	0,527	0,871	0,032	0,926	0,374	0,188	0,358
EQ-5D VAS Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,064	0,658	0,978	0,119	0,796	0,148	0,444	0,385	0,737	0,893	0,974	0,302	0,707	0,391
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^{h,j,k}														
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,220	0,236	0,332	0,702	0,616	0,295	0,037	0,358	0,710	0,717	0,387	0,433	0,803	0,516
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,926	0,819	0,374	0,989	0,976	0,536	0,545	0,832	0,465	0,430	0,986	0,205	0,774	0,571
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,897	0,0497	0,070	0,494	0,209	0,874	0,222	0,306	0,310	0,324	0,944	0,010	0,936	0,532
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,239	0,241	0,469	0,051	0,751	0,843	0,384	0,525	0,900	0,593	0,742	0,494	0,323	0,204
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,075	0,529	0,204	0,100	0,318	0,066	0,281	0,905	0,018	0,956	0,263	0,057	0,472	0,680
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,387	0,246	0,724	0,670	0,483	0,619	0,185	0,713	0,238	0,356	0,982	0,001	0,156	0,979
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,633	0,045	0,380	0,265	0,626	0,508	0,094	0,111	0,085	0,585	0,983	0,417	0,143	0,452
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,873	0,595	0,657	0,753	0,898	0,456	0,816	0,837	0,879	0,538	0,987	0,077	0,129	0,286
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,144	0,376	0,356	0,500	0,157	0,306	0,988	0,557	0,700	0,232	0,383	0,392	0,750	0,091
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,625	0,666	0,201	0,666	0,882	0,711	0,618	0,980	0,657	0,405	0,902	0,351	0,236	0,091
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,141	0,970	0,221	0,901	0,185	0,129	0,047	0,296	0,423	0,776	0,635	0,164	0,622	0,996
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,188	0,365	0,650	0,396	0,606	0,294	0,861	0,775	0,036	0,426	0,966	0,538	0,075	0,294
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)	
ANDROMEDA	0,139	0,897	0,369	0,041	0,374	0,207	0,034	0,157	0,116	0,555	0,329	0,166	0,615	0,482	
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte															
ANDROMEDA	0,847	0,924	0,133	0,562	0,634	0,027	0,879	0,736	0,988	0,651	0,648	0,467	0,049	0,785	
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte															
ANDROMEDA	0,021	0,378	0,242	0,849	0,014	0,948	0,201	0,113	0,880	0,096	0,472	0,166	0,976	0,398	
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte															
ANDROMEDA	0,823	0,423	0,645	0,036	0,311	0,358	0,089	0,254	0,740	0,788	0,374	0,741	0,995	0,958	
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte															
ANDROMEDA	0,898	0,991	0,716	0,630	0,102	0,858	0,170	0,517	0,675	0,218	0,022	0,421	0,196	0,417	
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte															
ANDROMEDA	0,075	0,173	0,387	0,259	0,849	0,651	0,577	0,790	0,558	0,523	0,983	0,950	0,061	0,924	
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte															

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,888	0,189	0,494	0,904	0,325	0,830	0,217	0,568	0,839	0,269	0,200	0,121	0,794	0,926
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,926	0,819	0,374	0,989	0,976	0,536	0,545	0,832	0,465	0,430	0,986	0,205	0,774	0,571
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,897	0,0497	0,070	0,494	0,209	0,874	0,222	0,306	0,310	0,324	0,944	0,010	0,936	0,532
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,239	0,241	0,469	0,051	0,751	0,843	0,384	0,525	0,900	0,593	0,742	0,494	0,323	0,204
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,075	0,529	0,204	0,100	0,318	0,066	0,281	0,905	0,018	0,956	0,263	0,057	0,472	0,680
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,387	0,246	0,724	0,670	0,483	0,619	0,185	0,713	0,238	0,356	0,982	0,001	0,156	0,979
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,633	0,045	0,380	0,265	0,626	0,508	0,094	0,111	0,085	0,585	0,983	0,417	0,143	0,452
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,873	0,595	0,657	0,753	0,898	0,456	0,816	0,837	0,879	0,538	0,987	0,077	0,129	0,286
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,144	0,376	0,356	0,500	0,157	0,306	0,988	0,557	0,700	0,232	0,383	0,392	0,750	0,091
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,144	0,340	0,291	0,508	0,838	0,500	0,570	0,263	0,878	0,899	0,555	0,561	0,296	0,154
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,141	0,970	0,221	0,901	0,185	0,129	0,047	0,296	0,423	0,776	0,635	0,164	0,622	0,996
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,188	0,365	0,650	0,396	0,606	0,294	0,861	0,775	0,036	0,426	0,966	0,538	0,075	0,294
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,139	0,897	0,369	0,041	0,374	0,207	0,034	0,157	0,116	0,555	0,329	0,166	0,615	0,482
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,847	0,924	0,133	0,562	0,634	0,027	0,879	0,736	0,988	0,651	0,648	0,467	0,049	0,785
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,021	0,378	0,242	0,849	0,014	0,948	0,201	0,113	0,880	0,096	0,472	0,166	0,976	0,398
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,823	0,423	0,645	0,036	0,311	0,358	0,089	0,254	0,740	0,788	0,374	0,741	0,995	0,958
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,898	0,991	0,716	0,630	0,102	0,858	0,170	0,517	0,675	0,218	0,022	0,421	0,196	0,417
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,075	0,173	0,387	0,259	0,849	0,651	0,577	0,790	0,558	0,523	0,983	0,950	0,061	0,924
<i>EORTC QLQ Einzelitems^{h, j, k}</i>														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,458	0,336	0,640	0,091	0,747	0,565	0,884	0,960	0,708	0,517	0,981	0,301	0,362	0,549
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,936	0,232	0,713	0,940	0,982	0,631	0,522	0,558	0,909	0,953	0,983	0,127	0,021	0,042
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,005	0,794	0,941	0,404	0,918	0,486	0,069	0,723	0,880	0,231	0,979	0,039	0,229	0,032
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,453	0,128	0,225	0,198	0,565	0,517	0,699	0,961	0,708	0,064	0,653	0,724	0,347	0,646
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,253	0,939	0,569	0,684	0,033	0,364	0,562	0,084	0,544	0,110	0,048	0,267	0,450	0,030
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,455	0,645	0,528	0,915	0,662	0,492	0,803	0,505	0,612	0,208	0,998	0,403	0,877	0,788

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,458	0,336	0,640	0,091	0,747	0,565	0,884	0,960	0,708	0,517	0,981	0,301	0,362	0,549
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,936	0,232	0,713	0,940	0,982	0,631	0,522	0,558	0,909	0,953	0,983	0,127	0,021	0,042
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,005	0,794	0,941	0,404	0,918	0,486	0,069	0,723	0,880	0,231	0,979	0,039	0,229	0,032
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,453	0,128	0,225	0,198	0,565	0,517	0,699	0,961	0,708	0,064	0,653	0,724	0,347	0,646
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,253	0,939	0,569	0,684	0,033	0,364	0,562	0,084	0,544	0,110	0,048	0,267	0,450	0,030
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,455	0,645	0,528	0,915	0,662	0,492	0,803	0,505	0,612	0,208	0,998	0,403	0,877	0,788

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

Endpunkt Studie														
Geschlecht (männlich vs. weiblich)														
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)														
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)														
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)														
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)														
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)														
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)														
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)														
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)														
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)														
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)														
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)														
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)														
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)														
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen^{h, j, k}														
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,238	0,259	0,876	0,003	0,283	0,059	0,355	0,516	0,843	0,877	0,980	0,105	0,806	0,512
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,032	0,026	0,054	0,411	0,676	0,210	0,767	0,145	0,893	0,297	0,980	0,184	0,514	0,335
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,219	0,508	0,339	0,625	0,652	0,018	0,986	0,876	0,920	0,727	0,497	0,307	0,855	0,173
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,538	0,157	0,088	0,952	0,795	0,666	0,682	0,876	0,697	0,117	0,743	0,195	0,768	0,288
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,701	0,156	0,821	0,860	0,237	0,101	0,945	0,286	0,156	0,737	0,636	0,537	0,904	0,209

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,636	0,044	0,550	0,900	0,893	0,008	0,241	0,539	0,148	0,752	0,704	0,051	0,120	0,875
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,884	0,036	0,998	0,041	0,866	0,134	0,270	0,953	0,333	0,259	0,469	0,266	0,457	0,717
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,064	0,631	0,702	0,536	0,425	0,284	0,792	0,652	0,391	0,567	0,578	0,394	0,649	0,768
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,792	0,625	0,965	0,319	0,752	0,025	0,765	0,606	0,093	0,051	0,890	0,733	0,648	0,608
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,138	0,417	0,449	0,589	0,342	0,256	0,541	0,295	0,807	0,312	0,266	0,604	0,184	0,366
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,693	0,627	0,084	0,389	0,165	0,025	0,747	0,273	0,629	0,078	0,872	0,349	0,031	0,290

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
ANDROMEDA	0,288	0,124	0,602	0,014	0,343	0,019	0,698	0,630	0,186	0,115	0,626	0,213	0,744	0,555
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,238	0,259	0,876	0,003	0,283	0,059	0,355	0,516	0,843	0,877	0,980	0,105	0,806	0,512
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,032	0,026	0,054	0,411	0,676	0,210	0,767	0,145	0,893	0,297	0,980	0,184	0,514	0,335
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,219	0,508	0,339	0,625	0,652	0,018	0,986	0,876	0,920	0,727	0,497	0,307	0,855	0,173
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,336	0,042	0,378	0,838	0,650	0,775	0,603	0,819	0,146	0,470	0,774	0,143	0,718	0,139
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,701	0,156	0,821	0,860	0,237	0,101	0,945	0,286	0,156	0,737	0,636	0,537	0,904	0,209

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,636	0,044	0,550	0,900	0,893	0,008	0,241	0,539	0,148	0,752	0,704	0,051	0,120	0,875
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,884	0,036	0,998	0,041	0,866	0,134	0,270	0,953	0,333	0,259	0,469	0,266	0,457	0,717
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,064	0,631	0,702	0,536	0,425	0,284	0,792	0,652	0,391	0,567	0,578	0,394	0,649	0,768
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,792	0,625	0,965	0,319	0,752	0,025	0,765	0,606	0,093	0,051	0,890	0,733	0,648	0,608
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,512	0,714	0,736	0,862	0,327	0,647	0,059	0,370	0,616	0,600	0,566	0,251	0,280	0,746
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,693	0,627	0,084	0,389	0,165	0,025	0,747	0,273	0,629	0,078	0,872	0,349	0,031	0,290

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte														
ANDROMEDA	0,288	0,124	0,602	0,014	0,343	0,019	0,698	0,630	0,186	0,115	0,626	0,213	0,744	0,555
<i>SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS^{h, j, k}</i>														
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte														
ANDROMEDA	0,961	0,442	0,233	0,208	0,723	0,299	0,304	0,522	0,563	0,096	0,909	0,884	0,439	0,752
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte														
ANDROMEDA	0,393	0,962	0,987	0,830	0,889	0,561	0,375	0,050	0,979	0,159	0,976	0,016	0,972	0,483
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte														
ANDROMEDA	0,841	0,247	0,938	0,007	0,642	0,270	0,142	0,351	0,803	0,186	0,969	0,100	0,152	0,625
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte														
ANDROMEDA	0,789	0,155	0,560	0,525	0,847	0,877	0,310	0,340	0,873	0,879	0,814	0,106	0,718	0,228
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,996	0,096	0,785	0,259	0,313	0,478	0,061	0,454	0,703	0,147	0,981	0,741	0,513	0,462
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte														
ANDROMEDA	0,877	0,655	0,994	0,633	0,912	0,738	0,755	0,027	0,243	0,443	0,986	0,190	0,701	0,468
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte														
ANDROMEDA	0,430	0,058	0,775	0,272	0,881	0,738	0,753	0,553	0,623	0,117	0,977	0,450	0,692	0,280
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte														
ANDROMEDA	0,399	0,924	0,844	0,661	0,683	0,597	0,607	0,725	0,607	0,553	0,650	0,092	0,569	0,511
Verträglichkeit^{i, j, k}														
UE - Gesamtraten														
Jegliche UE - Gesamtrate														
ANDROMEDA	0,675	0,516	0,399	0,595	g	g	0,693	0,941	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Gesamtrate														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,059	0,728	0,104	0,175	gg	gg	0,915	0,949	gg	gg	gg	gg	gg	gg
Schwerwiegende UE - Gesamtrate														
ANDROMEDA	0,388	0,167	0,289	0,234	gg	gg	0,761	0,843	gg	gg	gg	gg	gg	gg
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - Gesamtrate														
ANDROMEDA	0,372	0,833	0,671	0,994	gg	gg	0,106	0,398	gg	gg	gg	gg	gg	gg
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate														
ANDROMEDA	0,795	0,454	0,969	0,295	gg	gg	0,212	0,172	gg	gg	gg	gg	gg	gg
Signifikante SOC														
Jegliche UE - Signifikante SOC - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes														
ANDROMEDA	0,193	0,292	0,835	0,268	g	g	0,357	0,618	g	g	g	g	g	g
Jegliche UE - Signifikante SOC - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen														
ANDROMEDA	0,682	1,000	0,5371	0,098	g	g	0,076	0,935	g	g	g	g	g	g

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
Signifikante PT															
Jegliche UE - Signifikante PT - PT Tremor (SOC Erkrankungen des Nervensystems)															
ANDROMEDA	0,707	0,682	1,000	0,935	g	g	0,992	0,871	g	g	g	g	g	g	g
Jegliche UE - Signifikante PT - PT Husten mit Auswurf (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)															
ANDROMEDA	0,992	0,991	1,000	1,000	g	g	0,994	0,994	g	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Signifikante PT - PT Hypokaliämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)															
ANDROMEDA	0,475	0,941	0,888	0,742	g	g	0,989	0,993	g	g	g	g	g	g	g
UE von besonderem Interesse															
Infusionsreaktionen															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen															
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.														
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen															

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - <i>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i>														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - <i>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i>														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													

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

Endpunkt Studie														
Geschlecht (männlich vs. weiblich)														
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)														
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)														
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)														
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)														
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)														
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)														
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)														
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)														
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)														
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)														
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)														
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)														
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)														
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
PT Neutropenie														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie														
ANDROMEDA	0,416	0,319	0,267	0,908	g	g	0,160	0,557	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie														
ANDROMEDA	0,545	0,555	0,535	0,999	g	g	0,197	0,479	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
PT Anämie														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie														
ANDROMEDA	0,332	0,639	0,824	0,225	σ	σ	0,989	0,343	σ	σ	σ	σ	σ	σ
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie														
ANDROMEDA	0,149	0,289	0,513	0,463	g	g	0,205	0,393	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

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

Endpunkt Studie	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)														
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)														
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<=60 ml/min vs. >=60 ml/min)														
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)														
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)														
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)														
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)														
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Anämie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
PT Thrombozytopenie															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie															
ANDROMEDA	0,899	0,505	0,232	0,448	g	g	0,079	0,573	g	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie															
ANDROMEDA	0,751	0,950	0,692	0,998	g	g	0,992	0,989	g	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie															

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie														
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
PT Lymphopenie														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie														
ANDROMEDA	0,094	0,431	0,779	0,352	gg	gg	0,005	0,976	gg	gg	gg	gg	gg	gg
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie														
ANDROMEDA	0,074	0,476	0,849	0,707	gg	gg	0,006	0,737	gg	gg	gg	gg	gg	gg
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie														
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie														
ANDROMEDA														
Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
PT Leukopenie															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie															
ANDROMEDA	0,043	0,787	0,812	0,995	g	g	0,132	0,577	g	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie															

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<=60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
SMQ Blutungen														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen														
ANDROMEDA	0,019	0,645	0,368	0,206	g	g	0,290	0,092	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen															
ANDROMEDA	0,028	0,694	0,156	0,001	g	g	0,147	0,945	g	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen															
ANDROMEDA	0,887	0,755	0,513	0,295	g	g	0,911	0,831	g	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen															
ANDROMEDA	0,462	0,868	0,664	0,622	g	g	0,918	0,972	g	g	g	g	g	g	g
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
PT Reaktivierung eines Herpes zoster															

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster															
ANDROMEDA	0,402	0,814	0,963	0,452	g	g	0,263	0,157	g	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger															

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,442	0,490	0,516	0,111	g	g	0,208	0,373	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
HLT Periphere Neuropathie NEC														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC														
ANDROMEDA	0,441	0,548	0,791	0,908	g	g	0,526	0,752	g	g	g	g	g	g

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline ^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline ^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline ^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline ^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens ^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko ^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC														
ANDROMEDA	0,763	0,481	1,000	1,000	g	g	0,779	0,983	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
SOC Herzerkrankungen														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen														
ANDROMEDA	0,074	0,774	0,551	0,261	g	g	0,097	0,810	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)	Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)	Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)	t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)	Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)
ANDROMEDA	0,675	0,623	0,392	0,902	g	g	0,636	0,984	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen														
ANDROMEDA	0,232	0,355	0,651	0,722	g	g	0,327	0,985	g	g	g	g	g	g
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege														
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege														
ANDROMEDA	0,180	0,646	0,595	0,649	g	g	0,332	0,837	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege														
ANDROMEDA	0,618	0,631	0,203	0,375	g	g	0,275	0,805	g	g	g	g	g	g

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

Endpunkt Studie															
Geschlecht (männlich vs. weiblich)															
Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)															
Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)															
Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)															
Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)															
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)															
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)															
Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)															
Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)															
Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)															
Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)															
t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)															
Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)															
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)															
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege															
ANDROMEDA	0,192	0,913	1,000	1,000	g	g	0,362	0,370	g	g	g	g	g	g	g
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.														
SOC Leber- und Gallenerkrankungen															
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen															
ANDROMEDA	0,611	0,126	0,910	0,874	g	g	0,381	0,371	g	g	g	g	g	g	g
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen															
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.														
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen															

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)</p> <p>Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)</p> <p>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)</p> <p>Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)</p> <p>Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)</p> <p>Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)</p> <p>Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)</p> <p>t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)</p>	
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen	
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen	
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.
Sekundärmalignome	
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)</p> <p>Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)</p> <p>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)</p> <p>Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)</p> <p>Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)</p> <p>Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)</p> <p>Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)</p> <p>t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)</p>	<p>a: Die Einteilung des kardialen Stadiums zu Baseline erfolgt nach Mayo.</p> <p>b: Die Feststellung der kardialen Beteiligung erfolgt nach Mayo.</p> <p>c: Stadium I: Proteinurie <=5 g/24 h und eGFR >=50 ml/min pro 1,73 m², Stadium II: entweder Proteinurie >5 g/24 h oder eGFR <50 ml/min pro 1,73 m², Stadium III: Proteinurie >5 g/24 h und eGFR <50 ml/min pro 1,73 m²</p> <p>d: Anomale Alkalische Phosphatase zu Baseline ist definiert als >1,5 ULN.</p> <p>e: Ein Ansprechen bezüglich der dFLC ist definiert als Reduktion um >50 % der dFLC.</p> <p>f: Zur Hochrisikogruppe zählen Studienteilnehmer mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16) zu Baseline.</p> <p>g: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (30) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (71).</p> <p>h: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>i: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>j: Datenschnitt: 1. Datenschnitt (14.02.2020).</p> <p>k: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>l: Logistisches Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p>
---	--

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)</p> <p>Gewicht zu Baseline (<=65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Kardiales Stadium zu Baseline^a (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)</p> <p>Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein)</p> <p>Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)</p> <p>Kardiale Beteiligung zu Baseline^b (ja vs. nein)</p> <p>Renales Stadium zu Baseline^c (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Alkalische Phosphatase zu Baseline^d (anomal vs. normal)</p> <p>Erreichen eines dFLC-Ansprechens^e (ja vs. nein)</p> <p>t(11;14) (FISH) (anomal vs. normal)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko^f (Hochrisiko vs. Standardrisiko)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)</p>	<p>Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete hematologic Response); CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); min: Minute; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); NA: nicht verfügbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRAQueries); t: Translokation; UE: Unerwünschte Ereignisse; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).; vs: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>
---	---

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

HemPFS

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *HemPFS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 (14.02.2020)						
HemPFS, Subgruppe: Gesamt						
Alle	34/195 (17,4%)	NA [NA; NA]	48/193 (24,9%)	NA [18,66; NA]	0,63 [0,40; 0,97] p=0,0383	0,0366
HemPFS, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0446						
Stadium I	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	11/36 (30,6%)	18,66 [13,44; NA]	0,16 [0,03; 0,71] p=0,0160	0,0057
Stadium II	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,18; 1,15] p=0,0960	0,0879
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [9,13; NA]	2/18 (11,1%)	NA [15,44; NA]	2,53 [0,46; 13,96] p=0,2879	0,2716

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

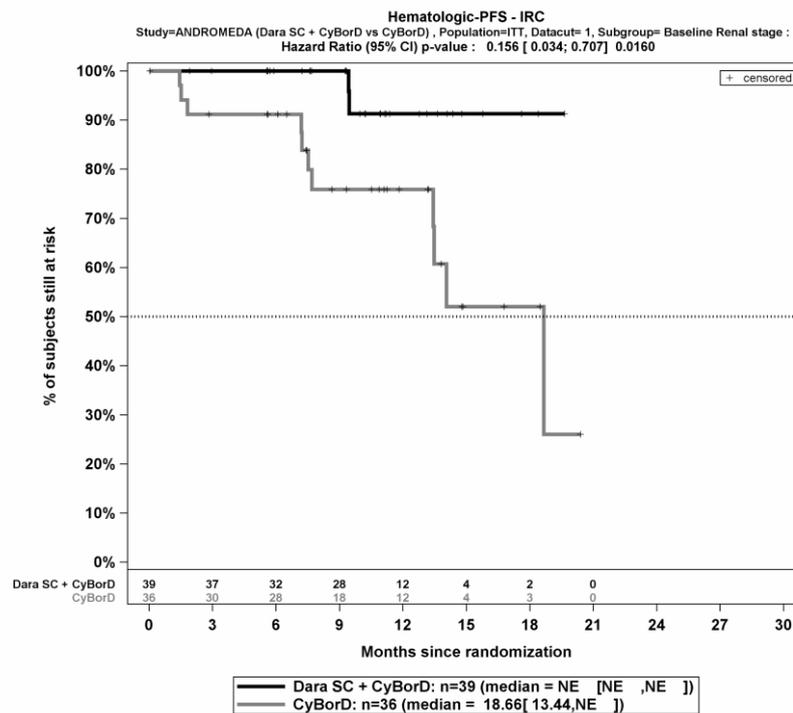
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *HemPFS* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0446. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,16$ [0,03; 0,71]; $p=0,0160$). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,46$ [0,18; 1,15]; $p=0,0960$). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=2,53$ [0,46; 13,96]; $p=0,2879$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

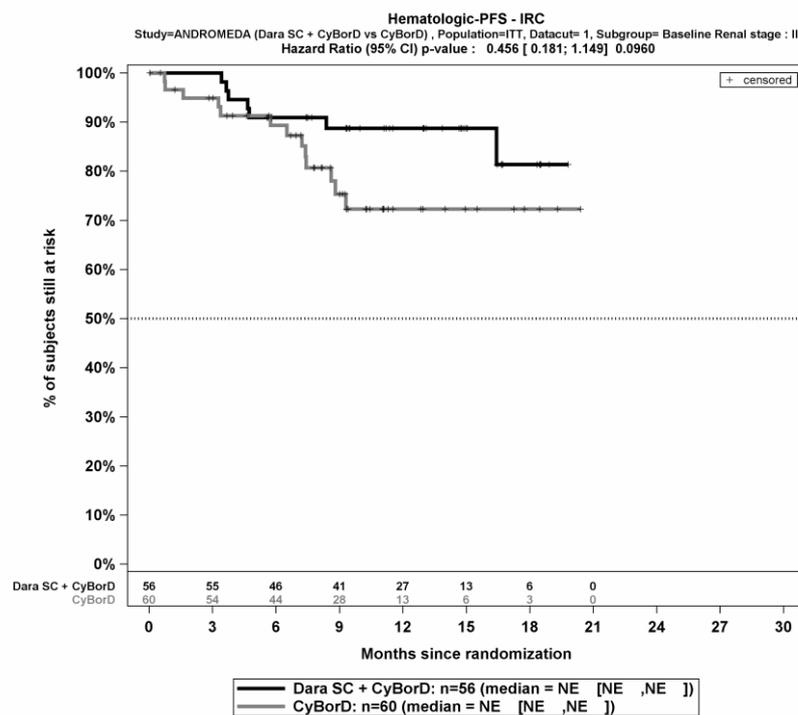
Die Abbildung 4-216, die Abbildung 4-217 und die Abbildung 4-218 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

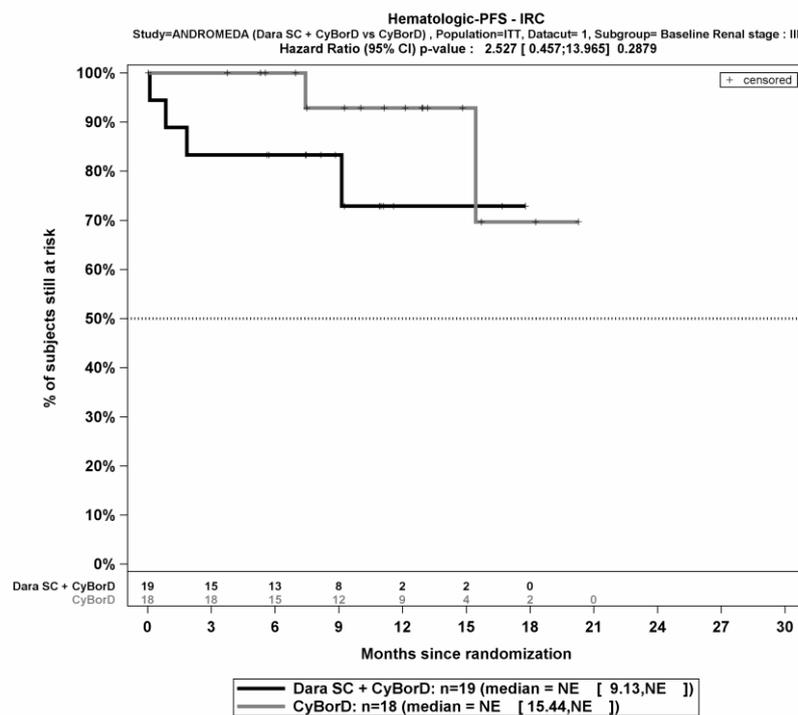
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium III*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Ansprechrate CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Ansprechrate CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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 (14.02.2020)					
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	98/195 (50,3%)	29/193 (15,0%)	5,82 [3,56; 9,52] $p < 0,0001$	3,33 [2,32; 4,77] $p < 0,0001$	35,20% [26,60%; 43,80%] $p < 0,0001$
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: $p = 0,0168$					
Stadium I	20/39 (51,3%)	4/36 (11,1%)	8,42 [2,50; 28,36] $p = 0,0002$	4,62 [1,74; 12,21] $p = 0,0021$	40,20% [21,40%; 58,90%] $p < 0,0001$
Stadium II	38/56 (67,9%)	11/60 (18,3%)	9,40 [3,97; 22,26] $p < 0,0001$	3,70 [2,11; 6,50] $p < 0,0001$	49,50% [33,90%; 65,20%] $p < 0,0001$
Stadium III	6/19 (31,6%)	6/18 (33,3%)	0,92 [0,23; 3,66] $p = 0,9105$	0,95 [0,37; 2,40] $p = 0,9093$	-1,80% [-31,90%; 28,40%] $p = 0,9093$
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	108/195 (55,4%)	42/193 (21,8%)	4,55 [2,90; 7,13] $p < 0,0001$	2,54 [1,89; 3,41] $p < 0,0001$	33,60% [24,50%; 42,60%] $p < 0,0001$
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: $p = 0,0364$					
Mayo-Stadium I	23/4 (48,9%)	13/43 (30,2%)	2,21 [0,93; 5,26] $p = 0,0720$	1,62 [0,94; 2,78] $p = 0,0804$	18,70% [-1,10%; 38,50%] $p = 0,0643$
Mayo-Stadium II	42/76 (55,3%)	20/80 (25,0%)	3,71 [1,88; 7,30] $p = 0,0001$	2,21 [1,44; 3,40] $p = 0,0003$	30,30% [15,60%; 44,90%] $p < 0,0001$
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	43/72 (59,7%)	9/70 (12,9%)	10,05 [4,32; 23,36] $p < 0,0001$	4,64 [2,45; 8,80] $p < 0,0001$	46,90% [33,10%; 60,60%] $p < 0,0001$

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0366					
Stadium I	21/39 (53,8%)	5/36 (13,9%)	7,23 [2,33; 22,51] p=0,0003	3,88 [1,63; 9,20] p=0,0021	40,00% [20,70%; 59,30%] p<0,0001
Stadium II	41/56 (73,2%)	17/60 (28,3%)	6,91 [3,06; 15,63] p<0,0001	2,58 [1,68; 3,98] p<0,0001	44,90% [28,60%; 61,10%] p<0,0001
Stadium III	6/19 (31,6%)	6/18 (33,3%)	0,92 [0,23; 3,66] p=0,9105	0,95 [0,37; 2,40] p=0,9093	-1,80% [-31,90%; 28,40%] p=0,9093
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0215					
anomal	6/11 (54,5%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	54,50% [25,10%; 84,00%] p=0,0003
normal	102/184 (55,4%)	42/178 (23,6%)	4,03 [2,56; 6,33] p<0,0001	2,35 [1,75; 3,15] p<0,0001	31,80% [22,30%; 41,40%] p<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0168. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=4,62 [1,74; 12,21]; p=0,0021). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,70 [2,11; 6,50]; p<0,0001). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,95 [0,37; 2,40]; p=0,9093). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0364. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,62 [0,94; 2,78]; p=0,0804). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,21 [1,44; 3,40]; p=0,0003). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=4,64 [2,45; 8,80]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0366. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,88 [1,63; 9,20]; p=0,0021). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,58 [1,68; 3,98]; p<0,0001). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,95 [0,37; 2,40]; p=0,9093). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Alkalische Phosphatase zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0215. In der Kategorie *anomal* kann das Relative Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,35 [1,75; 3,15]; p<0,0001).

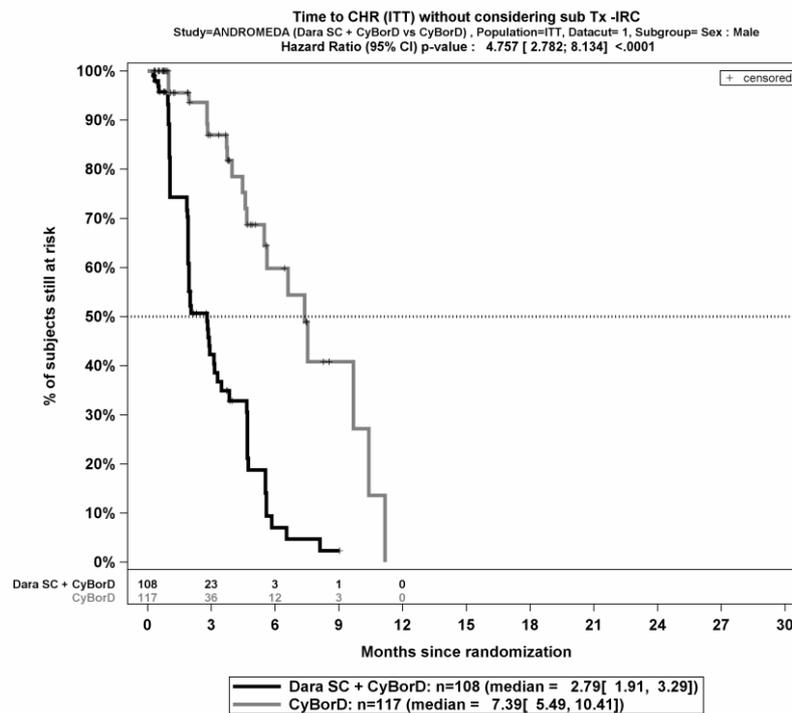
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	108/195 (55,4%)	2,86 [2,00; 3,29]	42/193 (21,8%)	5,62 [4,67; 7,52]	2,48 [1,68; 3,66] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p<0,0001					
männlich	60/108 (55,6%)	2,79 [1,91; 3,29]	21/117 (17,9%)	7,39 [5,49; 10,41]	4,76 [2,78; 8,13] p<0,0001
weiblich	48/87 (55,2%)	2,99 [2,00; 3,98]	21/76 (27,6%)	4,73 [1,91; 5,13]	1,05 [0,62; 1,77] p=0,8486
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,0001$. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR = 4,76$ [2,78; 8,13]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR = 1,05$ [0,62; 1,77]; $p = 0,8486$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

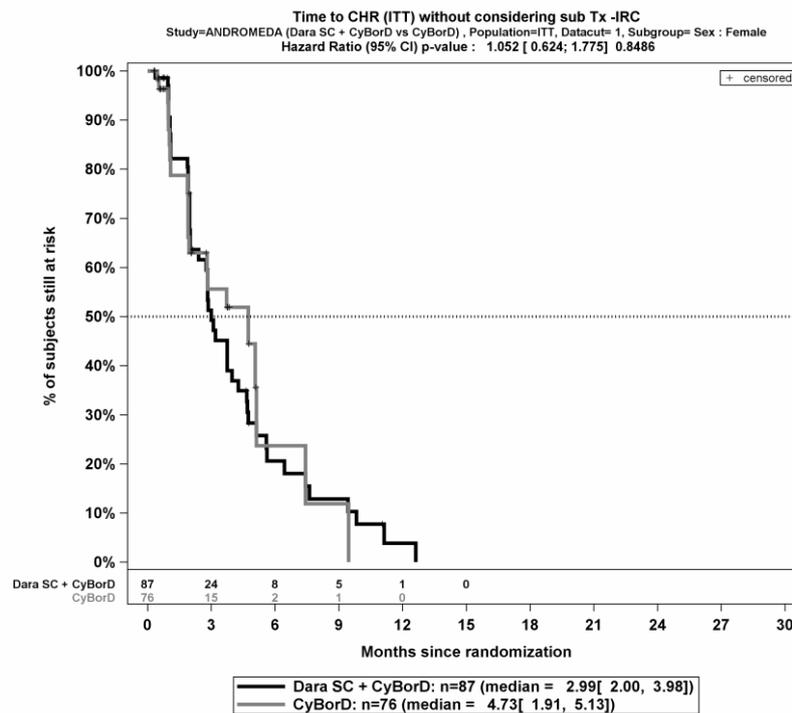
Die Abbildung 4-219 und die Abbildung 4-220 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	149/195 (76,4%)	0,76 [0,62; 0,85]	70/193 (36,3%)	NA [11,17; NA]	3,54 [2,64; 4,75] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0410					
ja	106/140 (75,7%)	0,76 [0,59; 0,95]	41/137 (29,9%)	NA [11,17; NA]	4,25 [2,96; 6,12] p<0,0001
nein	43/55 (78,2%)	0,76 [0,49; 1,91]	29/56 (51,8%)	2,89 [1,91; NA]	2,24 [1,40; 3,60] p=0,0008
Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	138/195 (70,8%)	1,91 [1,05; 2,04]	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	5,63 [3,90; 8,13] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0446					
ja	98/140 (70,0%)	1,91 [0,95; 2,00]	21/137 (15,3%)	NA [NA; NA]	7,18 [4,47; 11,54] p<0,0001
nein	40/55 (72,7%)	2,00 [0,79; 2,99]	18/56 (32,1%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,96; 6,01] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	125/195 (64,1%)	1,94 [1,87; 2,83]	59/193 (30,6%)	NA [NA; NA]	2,90 [2,11; 3,97] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0101					
Mayo-Stadium I	28/47 (59,6%)	3,06 [1,87; NA]	20/43 (46,5%)	4,47 [2,00; NA]	1,33 [0,75; 2,37] p=0,3272
Mayo-Stadium II	48/76 (63,2%)	1,94 [1,05; 2,89]	22/80 (27,5%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,94; 5,33] p<0,0001
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	49/72 (68,1%)	1,91 [0,89; 2,00]	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	4,42 [2,54; 7,71] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0049					
ja	93/140 (66,4%)	1,94 [0,99; 2,37]	34/137 (24,8%)	NA [NA; NA]	3,85 [2,60; 5,71] p<0,0001
nein	32/55 (58,2%)	2,92 [1,87; NA]	25/56 (44,6%)	NA [2,79; NA]	1,51 [0,89; 2,55] p=0,1236
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0434					
anomal	36/51 (70,6%)	2,00 [0,99; 3,78]	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	5,64 [2,79; 11,42] p<0,0001
normal	30/44 (68,2%)	1,91 [0,72; 2,92]	22/52 (42,3%)	4,70 [2,83; NA]	2,23 [1,28; 3,86] p=0,0045
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0425					
ECOG-PS 0	54/90 (60,0%)	2,83 [1,94; 3,81]	26/71 (36,6%)	NA [4,01; NA]	2,01 [1,26; 3,21] p=0,0035
ECOG-PS ≥1	71/105 (67,6%)	1,87 [0,99; 2,00]	33/122 (27,0%)	NA [NA; NA]	3,74 [2,47; 5,67] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0410. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,25 [2,96; 6,12]; p<0,0001). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,24 [1,40; 3,60]; p=0,0008). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0446. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=7,18 [4,47; 11,54]; p<0,0001). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,43 [1,96; 6,01]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

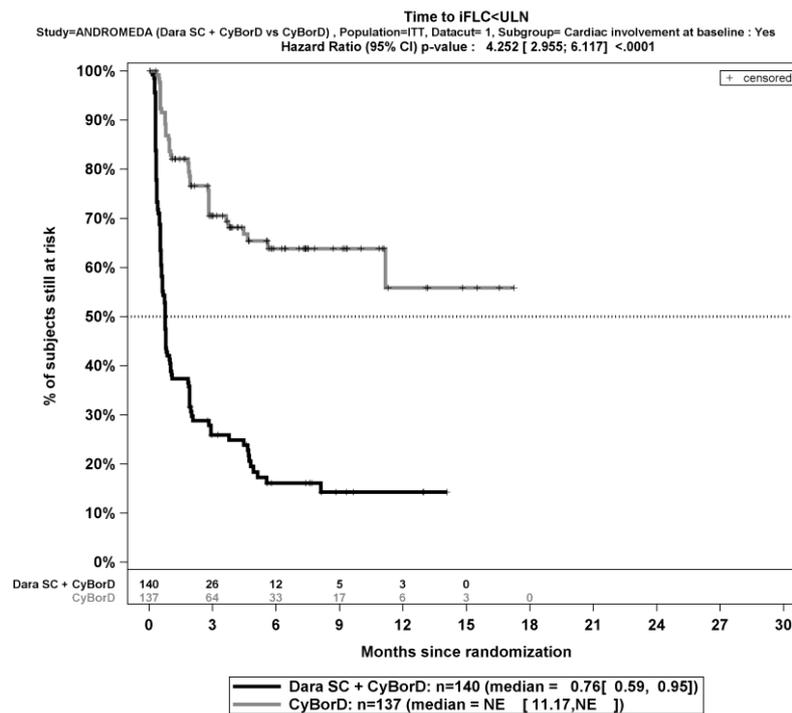
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0101. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,75; 2,37]; p=0,3272). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,21 [1,94; 5,33]; p<0,0001). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,42 [2,54; 7,71]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0049. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,85 [2,60; 5,71]; p<0,0001). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,51 [0,89; 2,55]; p=0,1236). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0434. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,64 [2,79; 11,42]; p<0,0001). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [1,28; 3,86]; p=0,0045). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0425. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,01 [1,26; 3,21]; p=0,0035). In der Kategorie *ECOG-PS ≥1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,74 [2,47; 5,67]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

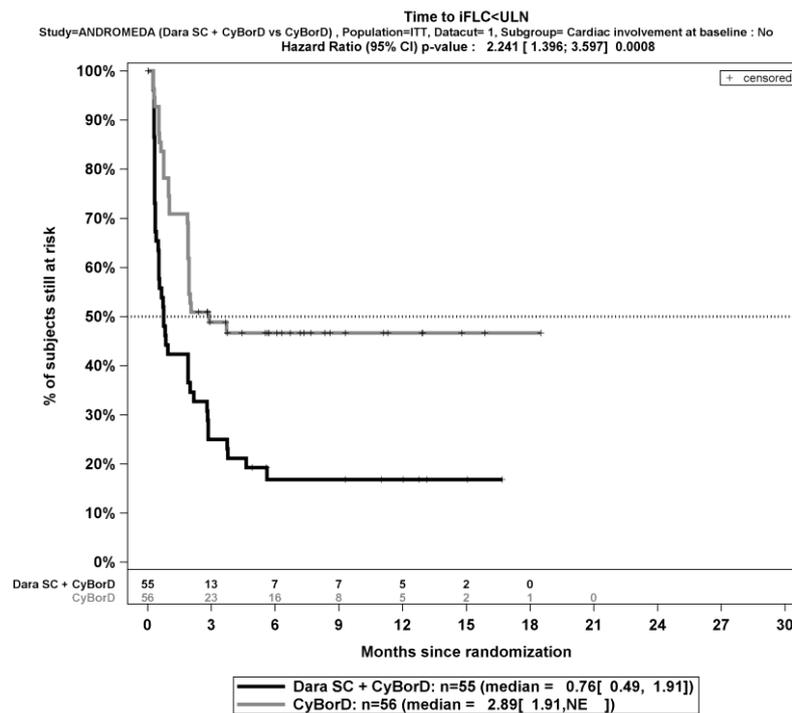
Die Abbildung 4-221, die Abbildung 4-222, die Abbildung 4-223, die Abbildung 4-224, die Abbildung 4-225, die Abbildung 4-226, die Abbildung 4-227, die Abbildung 4-228, die Abbildung 4-229, die Abbildung 4-230, die Abbildung 4-231, die Abbildung 4-232 und die Abbildung 4-233 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

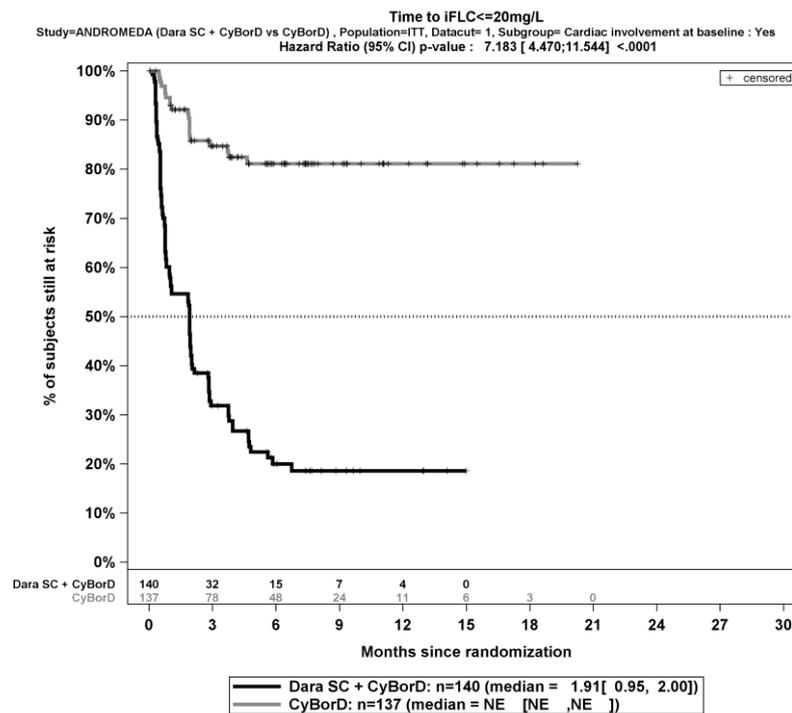
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC < ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline, Kategorie ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

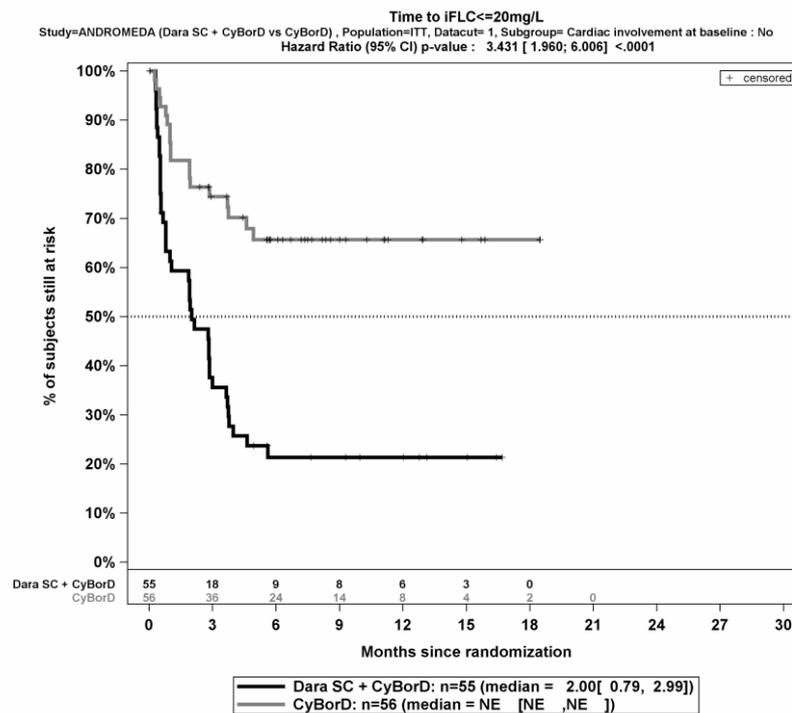
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC < ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline, Kategorie nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

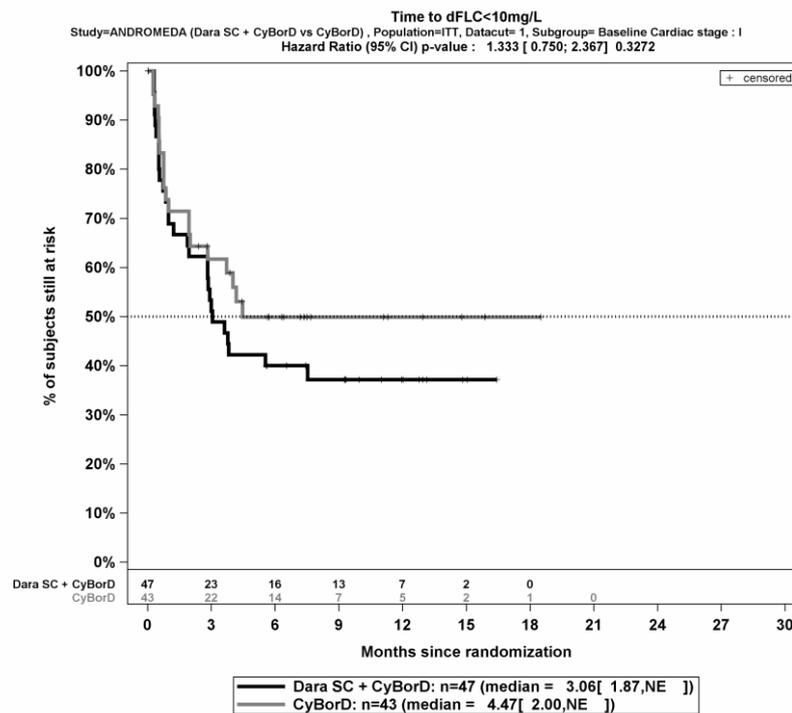
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤ 20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline, Kategorie ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

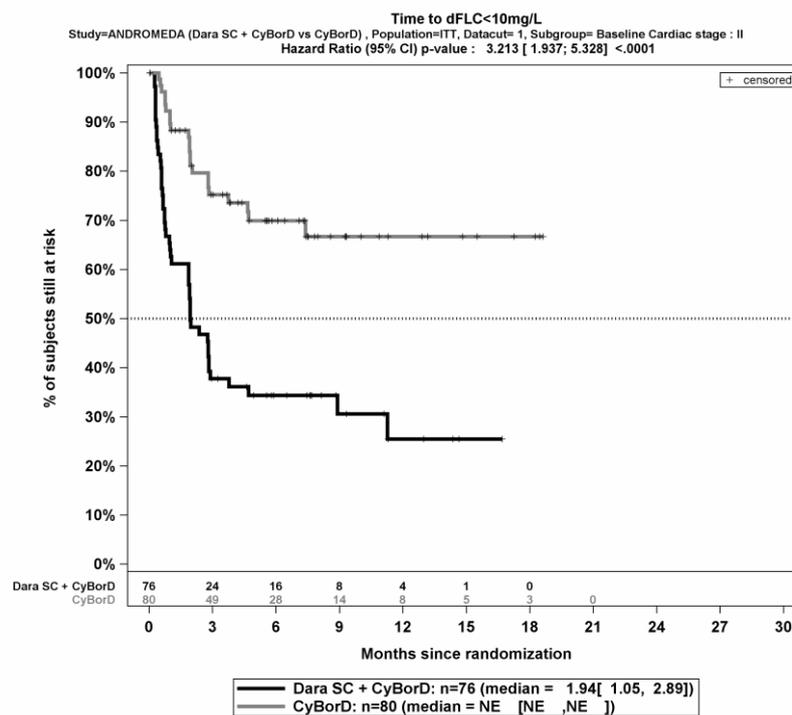
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤ 20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline, Kategorie nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

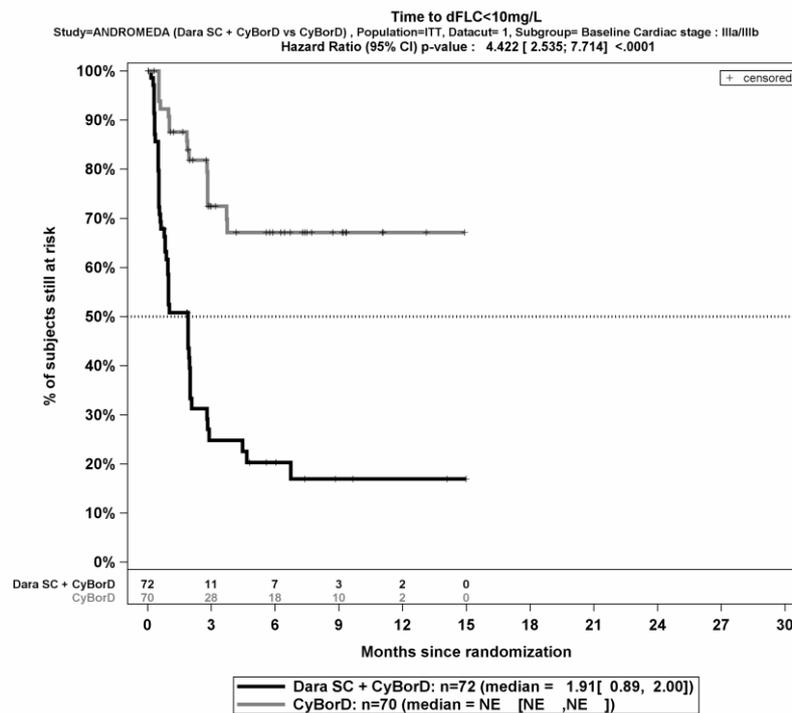
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

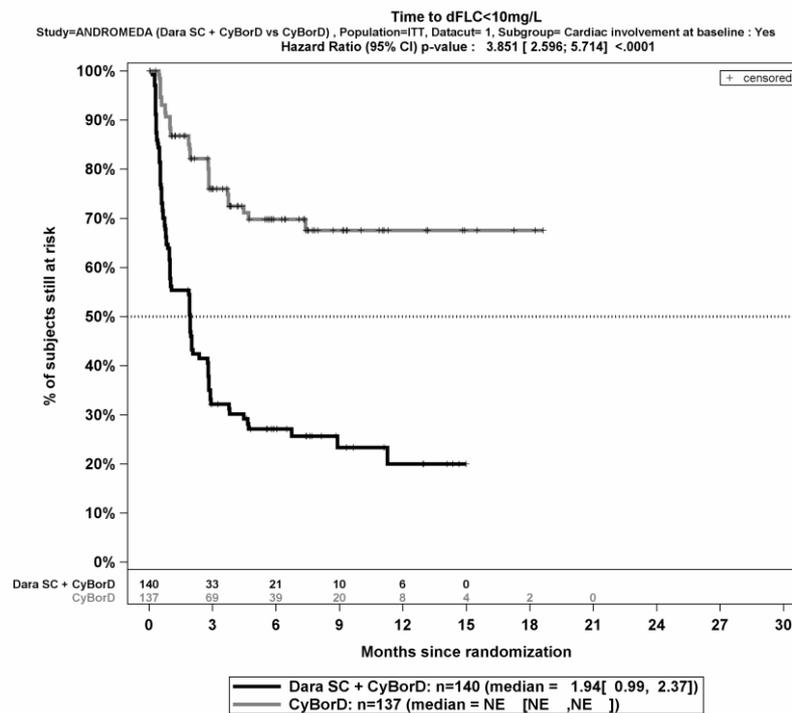
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

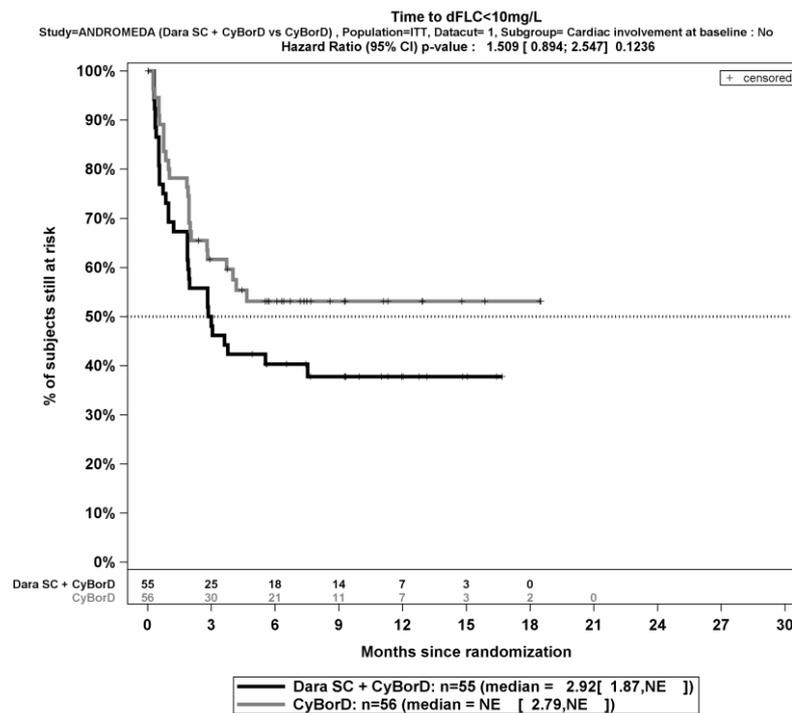
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC < 10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

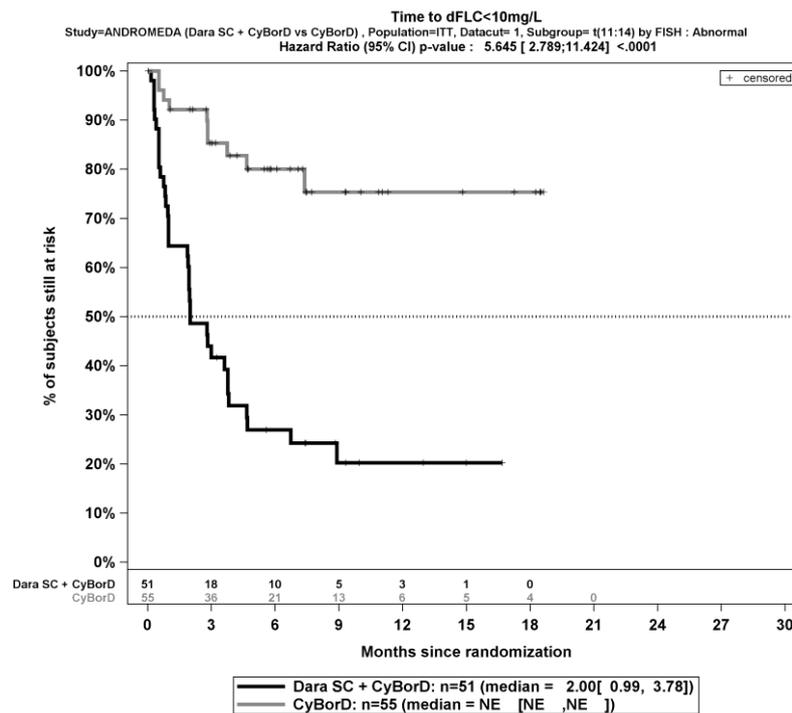
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC < 10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline, Kategorie ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

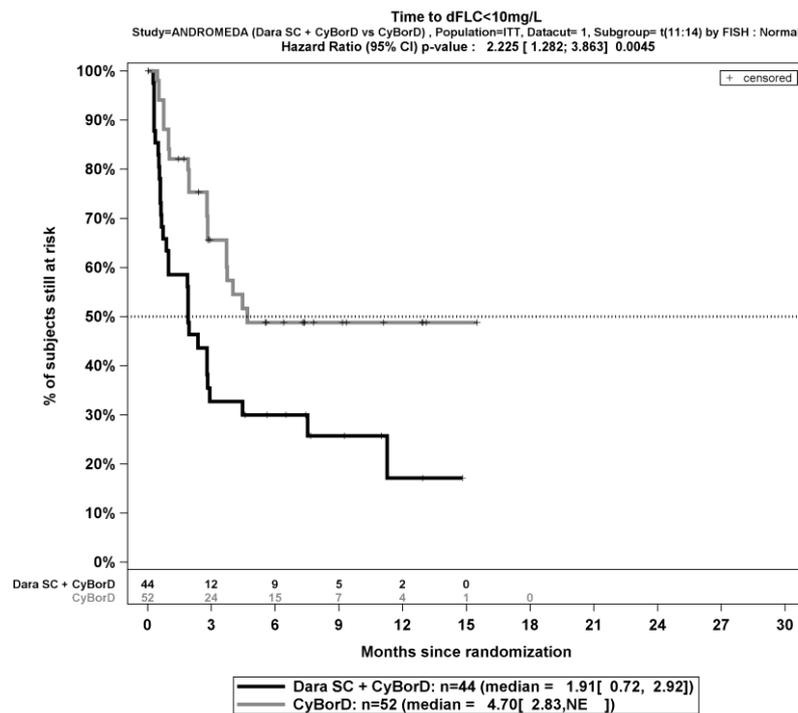
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline, Kategorie nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

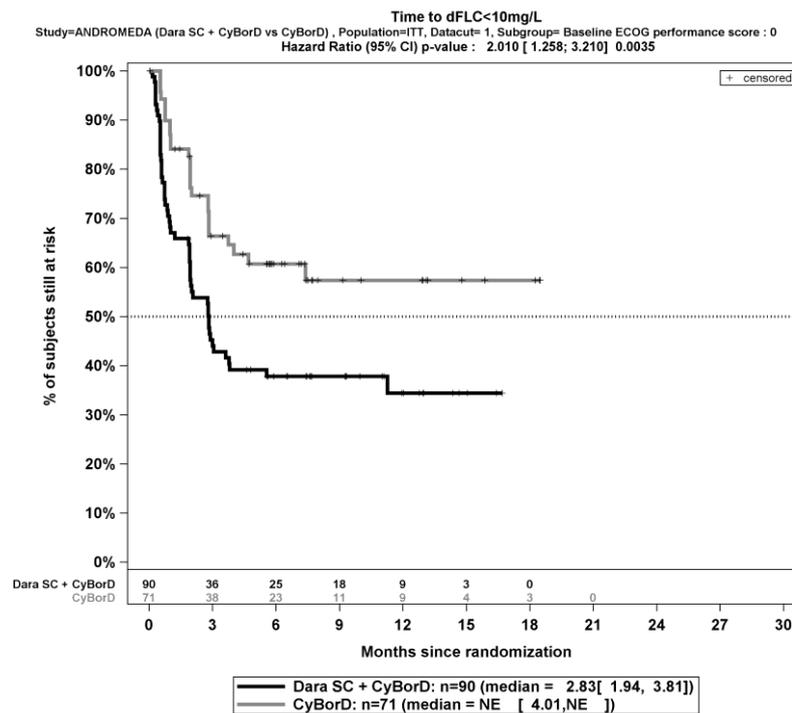
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

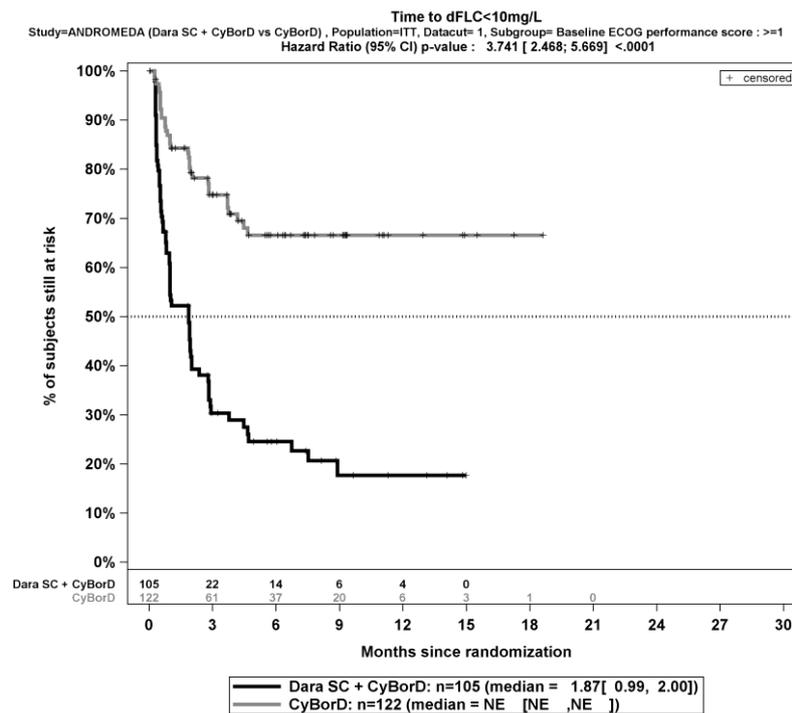
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC < 10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC < 10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS 0*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS >=1*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Kardiale Ansprechraten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Kardiale Ansprechraten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	49/195 (25,1%)	26/193 (13,5%)	2,29 [1,33; 3,96] p=0,0025	1,87 [1,23; 2,84] p=0,0032	11,70% [4,20%; 19,30%] p=0,0022
Kardiale Ansprechraten nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert) Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0312					
<65 Jahre	31/108 (28,7%)	9/97 (9,3%)	3,94 [1,76; 8,78] p=0,0005	3,09 [1,55; 6,17] p=0,0013	19,40% [9,10%; 29,70%] p=0,0002
≥65 Jahre	18/87 (20,7%)	17/96 (17,7%)	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6096	1,17 [0,64; 2,12] p=0,6089	3,00% [-8,50%; 14,40%] p=0,6094
Kardiale Ansprechraten Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Kardiale Ansprechraten Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	59/195 (30,3%)	41/193 (21,2%)	1,69 [1,05; 2,75] p=0,0321	1,43 [1,03; 1,99] p=0,0332	9,10% [0,90%; 17,40%] p=0,0305
Kardiale Ansprechraten Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0491					
<65 Jahre	35/108 (32,4%)	15/97 (15,5%)	2,62 [1,32; 5,18] p=0,0049	2,10 [1,22; 3,59] p=0,0072	16,90% [5,60%; 28,30%] p=0,0035
≥65 Jahre	24/87 (27,6%)	26/96 (27,1%)	1,03 [0,54; 1,97] p=0,9394	1,02 [0,64; 1,63] p=0,9392	0,50% [-12,40%; 13,40%] p=0,9392
<p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0312. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,09 [1,55; 6,17]; p=0,0013). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,17 [0,64; 2,12]; p=0,6089). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,10 [1,22; 3,59]; p=0,0072). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,02 [0,64; 1,63]; p=0,9392). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Renale Ansprechraten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Renale Ansprechraten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	63/195 (32,3%)	31/193 (16,1%)	2,50 [1,52; 4,11] p=0,0003	1,97 [1,35; 2,86] p=0,0004	15,70% [7,50%; 24,00%] p=0,0002
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0048					
Stadium I	23/39 (59,0%)	10/36 (27,8%)	3,74 [1,42; 9,85] p=0,0069	2,12 [1,18; 3,82] p=0,0121	31,20% [9,90%; 52,50%] p=0,0040
Stadium II	32/56 (57,1%)	11/60 (18,3%)	5,94 [2,56; 13,78] p<0,0001	3,12 [1,75; 5,57] p=0,0001	38,80% [22,60%; 55,10%] p<0,0001
Stadium III	7/19 (36,8%)	10/18 (55,6%)	0,47 [0,13; 1,74] p=0,2601	0,66 [0,32; 1,36] p=0,2630	-18,70% [-50,30%; 12,90%] p=0,2455

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0340					
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	10/71 (14,1%)	4,46 [2,03; 9,81] p=0,0001	3,00 [1,61; 5,59] p=0,0006	28,10% [15,10%; 41,20%] p<0,0001
ECOG-PS >=1	25/105 (23,8%)	21/122 (17,2%)	1,50 [0,79; 2,88] p=0,2187	1,38 [0,82; 2,32] p=0,2198	6,60% [-4,00%; 17,10%] p=0,2203
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	83/195 (42,6%)	45/193 (23,3%)	2,43 [1,56; 3,78] p<0,0001	1,80 [1,34; 2,43] p=0,0001	19,00% [9,80%; 28,10%] p<0,0001
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0160					
Stadium I	27/39 (69,2%)	16/36 (44,4%)	2,81 [1,09; 7,24] p=0,0313	1,56 [1,02; 2,37] p=0,0390	24,80% [3,00%; 46,50%] p=0,0255
Stadium II	44/56 (78,6%)	19/60 (31,7%)	7,91 [3,42; 18,30] p<0,0001	2,48 [1,67; 3,69] p<0,0001	46,90% [31,00%; 62,80%] p<0,0001
Stadium III	10/19 (52,6%)	10/18 (55,6%)	0,89 [0,24; 3,24] p=0,8603	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8584	-2,90% [-35,00%; 29,20%] p=0,8583
<p>a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0048. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,12 [1,18; 3,82]; p=0,0121). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,12 [1,75; 5,57]; p=0,0001). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,66 [0,32; 1,36]; p=0,2630). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0340. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,00 [1,61; 5,59]; p=0,0006). In der Kategorie *ECOG-PS >=1* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,38 [0,82; 2,32]; p=0,2198). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0160. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,56 [1,02; 2,37]; p=0,0390). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,48 [1,67; 3,69]; p<0,0001). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,95 [0,52; 1,72]; p=0,8584). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

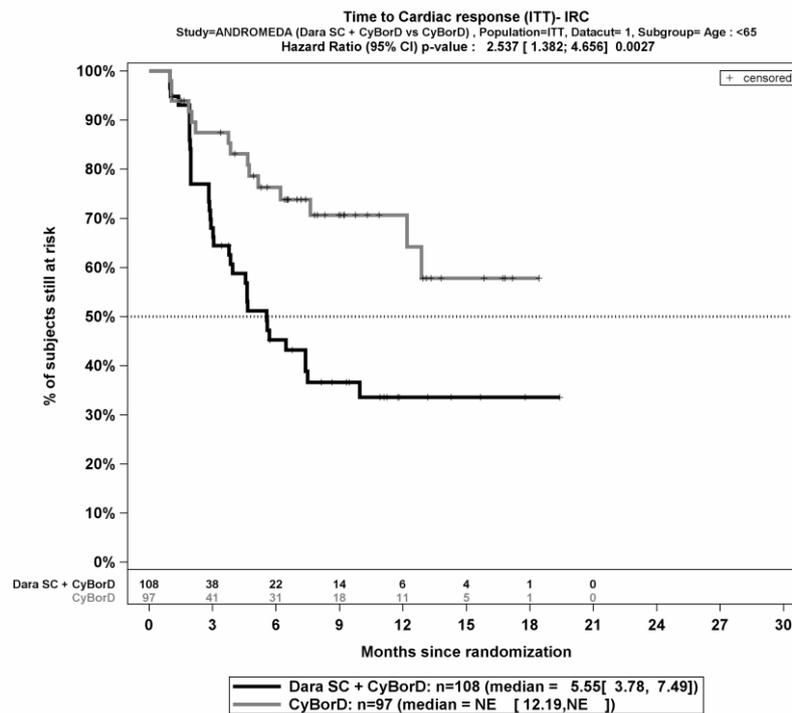
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	59/195 (30,3%)	7,49 [4,67; NA]	41/193 (21,2%)	NA [11,37; NA]	1,68 [1,12; 2,54] p=0,0130
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0469					
<65 Jahre	35/108 (32,4%)	5,55 [3,78; 7,49]	15/97 (15,5%)	NA [12,19; NA]	2,54 [1,38; 4,66] p=0,0027
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	NA [7,42; NA]	26/96 (27,1%)	NA [7,49; NA]	1,09 [0,63; 1,91] p=0,7487
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0469. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=2,54$ [1,38; 4,66]; $p=0,0027$). In der Kategorie *>=65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=1,09$ [0,63; 1,91]; $p=0,7487$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

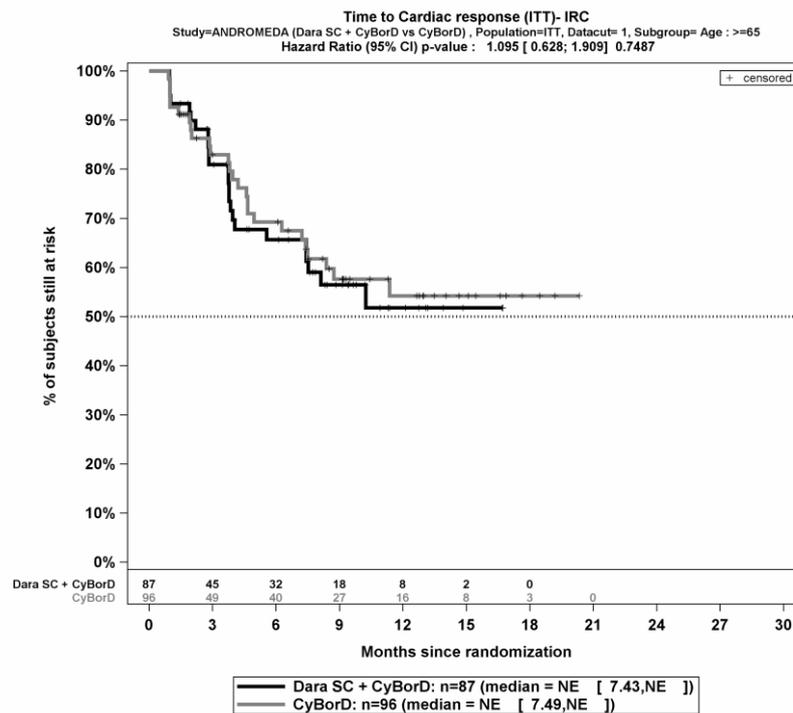
Die Abbildung 4-234 und die Abbildung 4-235 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY301 (71).

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *>=65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	9/195 (4,6%)	18/193 (9,3%)	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0757	0,51 [0,23; 1,09] p=0,0834	-4,60% [-9,70%; 0,50%] p=0,0764
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0237					

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,60% [-21,20%; -2,00%] p=0,0174
Mayo-Stadium II	4/76 (5,3%)	10/80 (12,5%)	0,39 [0,12; 1,30] p=0,1151	0,42 [0,14; 1,29] p=0,1288	-7,20% [-16,10%; 1,60%] p=0,1076
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	5/72 (6,9%)	3/70 (4,3%)	1,67 [0,38; 7,25] p=0,4936	1,62 [0,40; 6,53] p=0,4971	2,70% [-4,90%; 10,20%] p=0,4900
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0172					
ja	9/140 (6,4%)	12/137 (8,8%)	0,72 [0,29; 1,76] p=0,4646	0,73 [0,32; 1,69] p=0,4659	-2,30% [-8,60%; 3,90%] p=0,4640
nein	0/55 (0,0%)	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,70% [-18,80%; -2,60%] p=0,0095
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0219					
Stadium I	3/39 (7,7%)	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-0,70%; 16,10%] p=0,0714
Stadium II	4/56 (7,1%)	13/60 (21,7%)	0,28 [0,09; 0,91] p=0,0278	0,33 [0,11; 0,95] p=0,0402	-14,50% [-26,90%; -2,10%] p=0,0219
Stadium III	2/19 (10,5%)	5/18 (27,8%)	0,31 [0,05; 1,83] p=0,1865	0,38 [0,08; 1,71] p=0,2072	-17,30% [-42,10%; 7,60%] p=0,1740
<p>a a: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001, Tabelle TEFRPR01 (70); Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0237. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* kann das Relative Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie

Mayo-Stadium II zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,42 [0,14; 1,29]; p=0,1288). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,62 [0,40; 6,53]; p=0,4971). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0172. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,73 [0,32; 1,69]; p=0,4659). In der Kategorie *nein* kann das Relative Risiko nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0219. In der Kategorie *Stadium I* kann das Relative Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,33 [0,11; 0,95]; p=0,0402). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,38 [0,08; 1,71]; p=0,2072). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

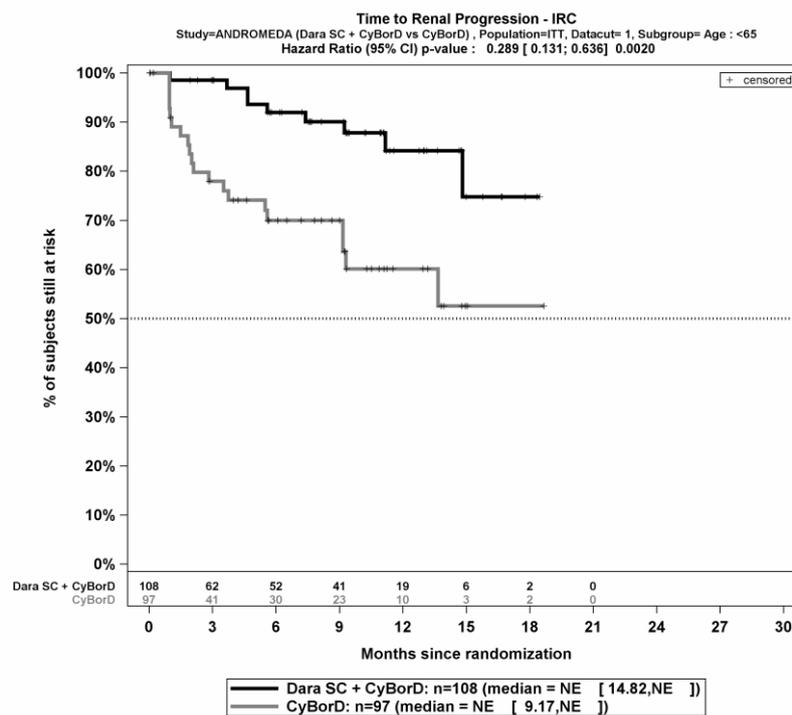
Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	21/195 (10,8%)	NA [NA; NA]	30/193 (15,5%)	NA [13,67; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0208
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0165					
<65 Jahre	9/108 (8,3%)	NA [14,82; NA]	20/97 (20,6%)	NA [9,17; NA]	0,29 [0,13; 0,64] p=0,0020
>=65 Jahre	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [13,01; NA]	1,18 [0,51; 2,73] p=0,6981

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0113					
Liste A	13/147 (8,8%)	NA [NA; NA]	27/146 (18,5%)	NA [13,01; NA]	0,36 [0,18; 0,70] p=0,0024
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [9,27; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,64; 9,06] p=0,1957
<p>a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0165. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,13; 0,64]; p=0,0020). In der Kategorie *>=65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,51; 2,73]; p=0,6981). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,18; 0,70]; p=0,0024). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,40 [0,64; 9,06]; p=0,1957). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

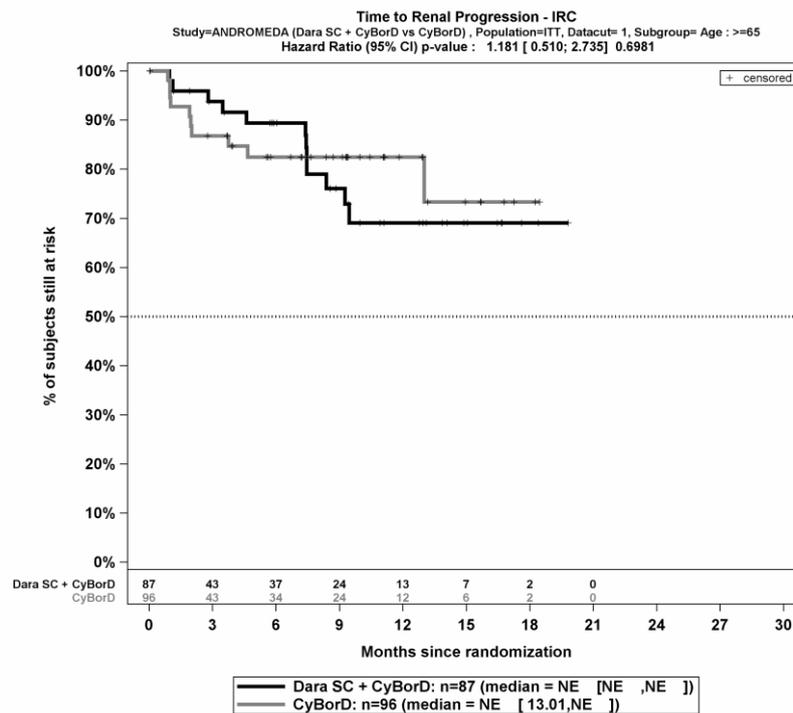
Die Abbildung 4-236, die Abbildung 4-237, die Abbildung 4-238 und die Abbildung 4-239 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

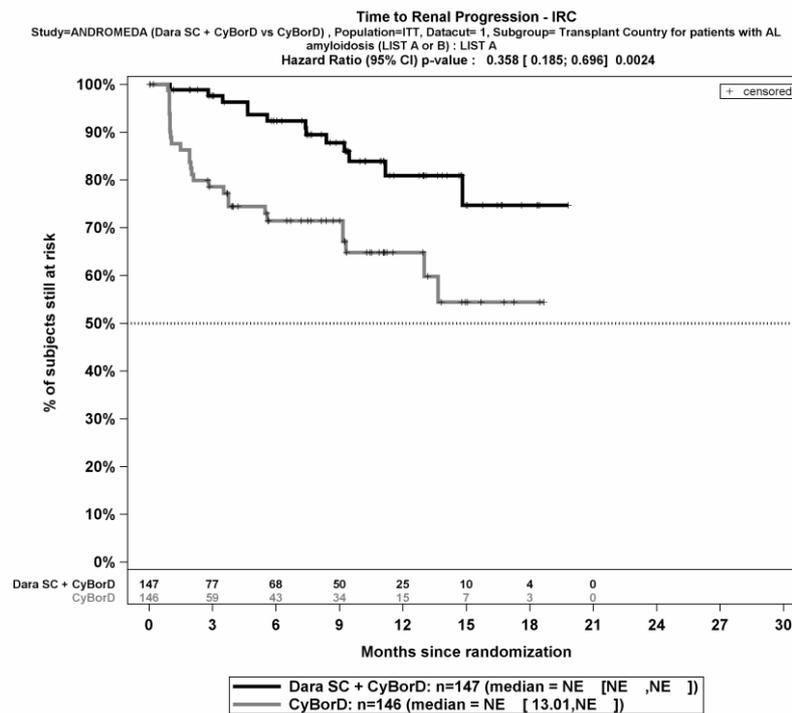
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

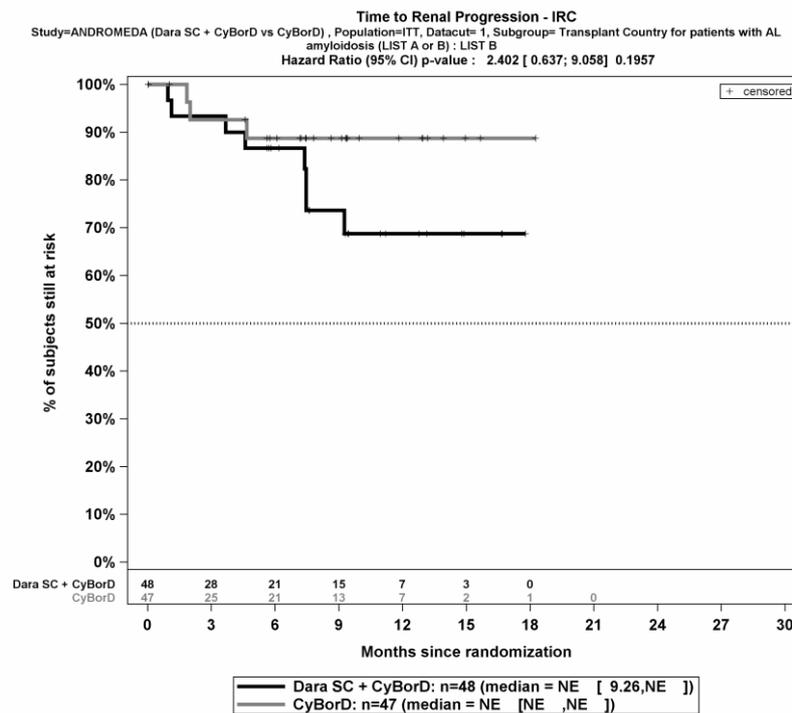
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression* (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe *Alter*, Kategorie *>=65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur renalen Progression* (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EQ-5D VASTabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EQ-5D VAS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Verschlechterung \geq MCID 7 Punkte								
Verschlechterung \geq MCID 7 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	108/195 (55,4%)	2,23 [1,94; 3,75]	117/193 (60,6%)	2,79 [1,91; 2,89]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3158	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3194	-5,10% [-15,00%; 4,90%] p=0,3177	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4580
Verschlechterung \geq MCID 7 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0432								
Liste A	87/147 (59,2%)	1,96 [1,87; 2,83]	86/146 (58,9%)	2,79 [1,91; 3,75]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9613	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9612	0,30% [-11,00%; 11,50%] p=0,9612	1,01 [0,75; 1,36] p=0,9678
Liste B	21/48 (43,8%)	7,42 [2,76; NA]	31/47 (66,0%)	1,94 [1,08; 3,75]	0,40 [0,17; 0,92] p=0,0306	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0346	-22,20% [-41,70%; -2,70%] p=0,0256	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0179
Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/195 (32,8%)	NA [10,25; NA]	40/193 (20,7%)	NA [16,79; NA]	1,89 [1,19; 3,02] p=0,0069	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0081	12,00% [3,40%; 20,60%] p=0,0063	1,69 [1,13; 2,54] p=0,0105

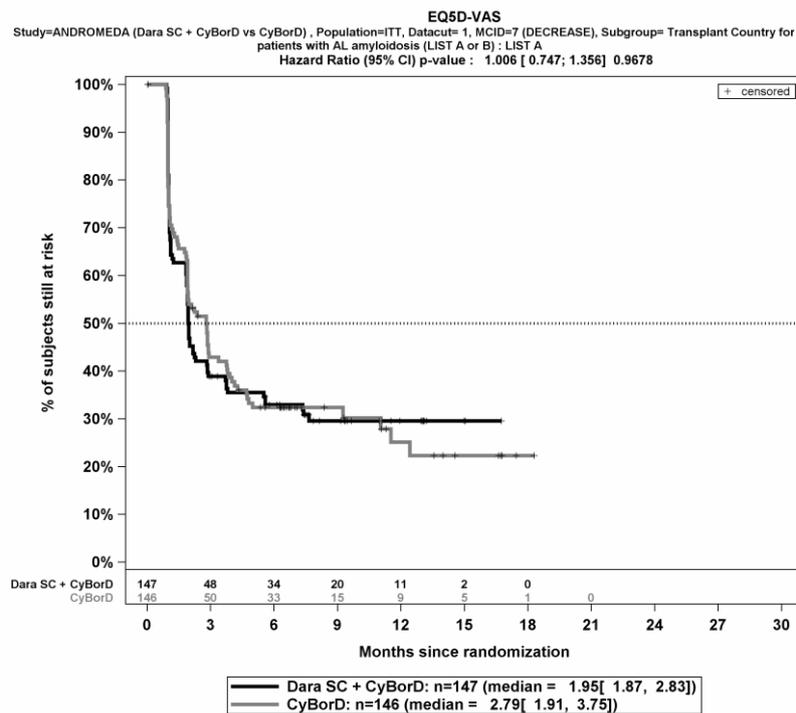
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0322								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,05; NA]	0,33 [0,05; 2,12] p=0,2429	0,46 [0,11; 1,84] p=0,2691	-21,80% [-55,50%; 11,90%] p=0,2041	0,43 [0,09; 2,17] p=0,3095
normal	62/184 (33,7%)	NA [9,72; NA]	34/178 (19,1%)	NA [16,79; NA]	2,15 [1,33; 3,49] p=0,0017	1,76 [1,23; 2,54] p=0,0022	14,60% [5,70%; 23,50%] p=0,0014	1,81 [1,19; 2,76] p=0,0053
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verbesserung: Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,75; 1,36]; p=0,9678). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,29; 0,89]; p=0,0179). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alkalische Phosphatase zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0322. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,09; 2,17]; p=0,3095). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [1,19; 2,76]; p=0,0053). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

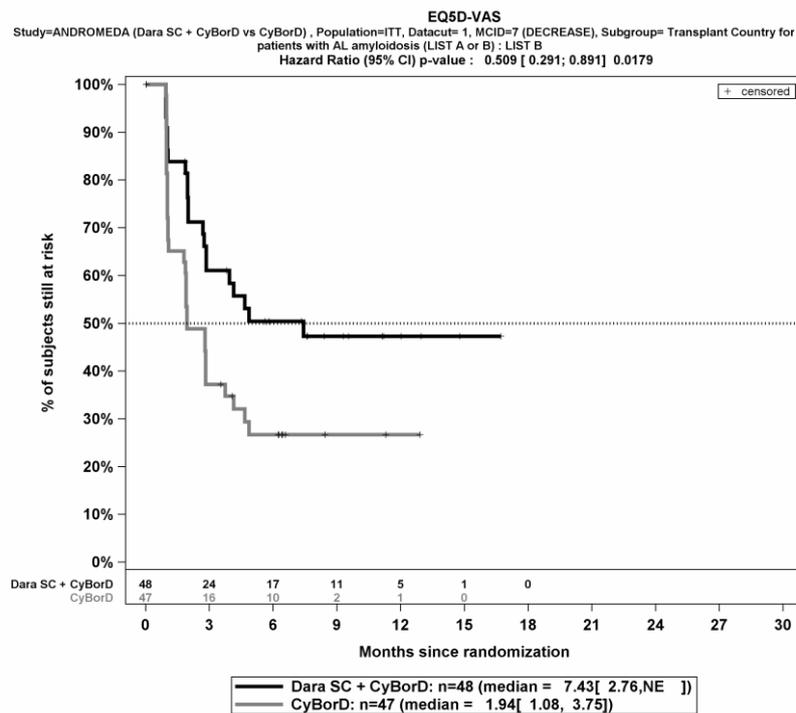
Die Abbildung 4-240, die Abbildung 4-241, die Abbildung 4-242 und die Abbildung 4-243 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

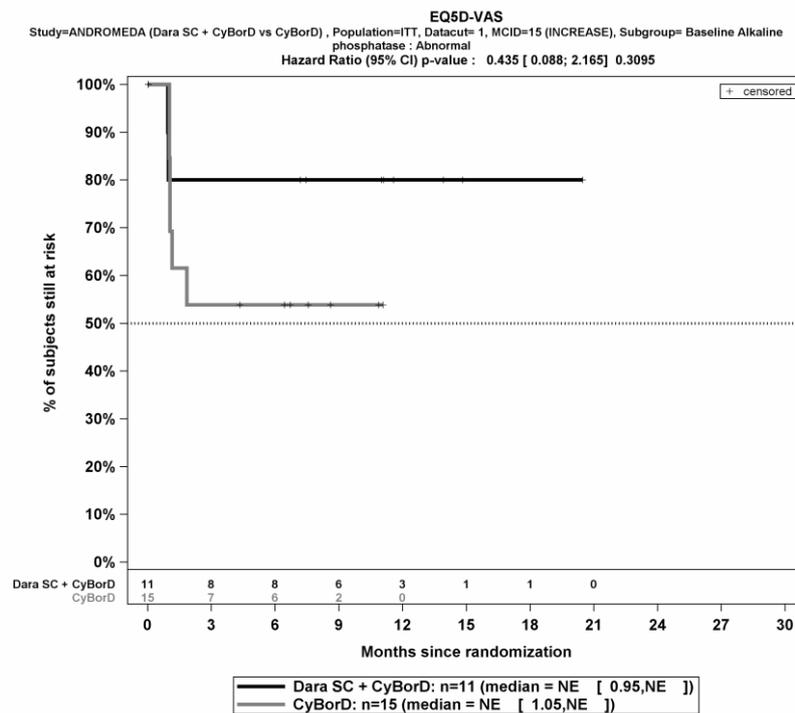
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 Punkte*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

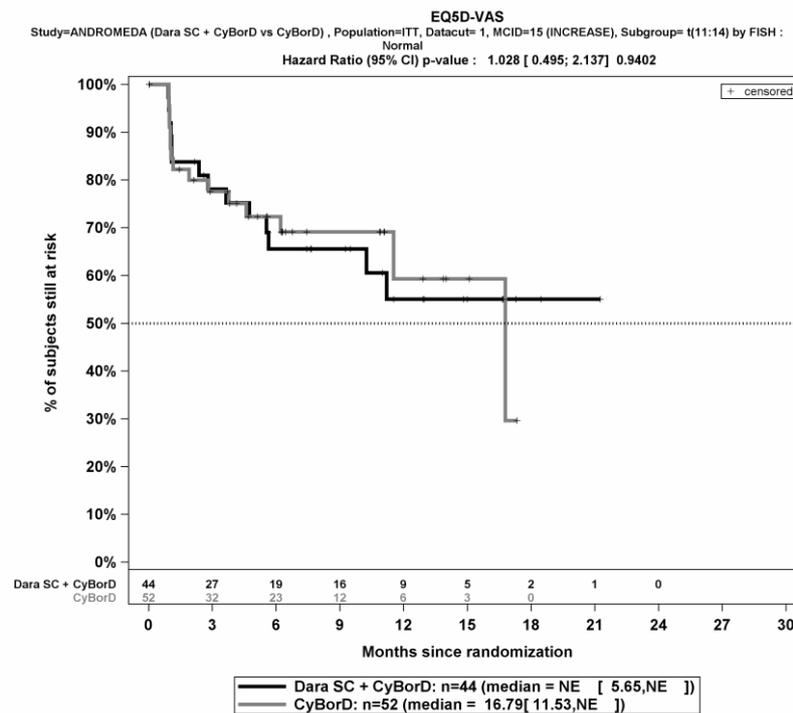
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 Punkte*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alkalische Phosphatase*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alkalische Phosphatase*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 PunkteTabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	117/195 (60,0%)	2,92 [2,00; 3,94]	92/193 (47,7%)	4,73 [3,25; 8,38]	1,64 [1,09; 2,45] p=0,0162	1,25 [1,04; 1,51] p=0,0173	12,20% [2,30%; 22,00%] p=0,0154	1,31 [0,99; 1,74] p=0,0562
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0373								
<60 ml/min	45/69 (65,2%)	2,79 [1,84; 2,92]	28/62 (45,2%)	3,94 [1,87; NA]	2,28 [1,13; 4,60] p=0,0215	1,44 [1,04; 2,00] p=0,0262	20,10% [3,30%; 36,80%] p=0,0188	1,93 [1,20; 3,11] p=0,0066
\geq 60 ml/min	72/126 (57,1%)	4,70 [2,00; 7,59]	64/131 (48,9%)	4,73 [3,68; 8,38]	1,40 [0,85; 2,28] p=0,1842	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1845	8,30% [-3,90%; 20,50%] p=0,1817	1,06 [0,75; 1,48] p=0,7472
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/195 (38,5%)	NA [4,89; NA]	71/193 (36,8%)	17,35 [4,96; NA]	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7801	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7805	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7801	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9765

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0497								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,70 [1,97; NA]	33/97 (34,0%)	NA [4,96; NA]	1,74 [0,99; 3,05] p=0,0556	1,39 [0,99; 1,95] p=0,0598	13,20% [-0,10%; 26,50%] p=0,0521	1,35 [0,87; 2,09] p=0,1783
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	38/96 (39,6%)	17,35 [2,92; NA]	0,58 [0,31; 1,08] p=0,0877	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0925	-12,00% [-25,60%; 1,60%] p=0,0829	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1393
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0102								
anomal	17/51 (33,3%)	NA [3,75; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,83; 4,83] p=0,1215	1,67 [0,86; 3,21] p=0,1268	13,30% [-3,40%; 30,00%] p=0,1178	1,70 [0,79; 3,63] p=0,1740
normal	13/44 (29,5%)	NA [9,27; NA]	27/52 (51,9%)	1,94 [1,02; 17,35]	0,39 [0,17; 0,91] p=0,0275	0,57 [0,34; 0,96] p=0,0356	-22,40% [-41,50%; -3,20%] p=0,0219	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0158
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,20 [4,70; 14,82]	67/193 (34,7%)	17,35 [6,74; NA]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0507	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0547	9,60% [-0,10%; 19,30%] p=0,0516	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2627
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0185								
Stadium I	15/39 (38,5%)	12,95 [3,19; NA]	16/36 (44,4%)	6,47 [1,94; NA]	0,78 [0,31; 1,96] p=0,6016	0,86 [0,51; 1,48] p=0,5994	-6,00% [-28,30%; 16,30%] p=0,5987	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2455

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	28/56 (50,0%)	7,42 [2,92; NA]	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,48; 7,28] p=0,0029	2,14 [1,26; 3,63] p=0,0047	26,70% [9,80%; 43,60%] p=0,0020	2,25 [1,18; 4,28] p=0,0137
Stadium III	11/19 (57,9%)	1,92 [1,02; 9,27]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1394	1,74 [0,81; 3,71] p=0,1532	24,60% [-6,50%; 55,70%] p=0,1216	3,10 [1,12; 8,61] p=0,0298
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	54/193 (28,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,20 [0,78; 1,85] p=0,4046	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4055	3,90% [-5,30%; 13,00%] p=0,4060	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5910
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0010								
anomal	23/51 (45,1%)	9,27 [1,91; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,26; 6,85] p=0,0113	2,07 [1,15; 3,71] p=0,0149	23,30% [5,80%; 40,80%] p=0,0091	2,33 [1,16; 4,69] p=0,0175
normal	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,89; 17,35]	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0242	0,43 [0,20; 0,94] p=0,0338	-20,60% [-37,60%; -3,70%] p=0,0172	0,36 [0,15; 0,85] p=0,0208
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	55/195 (28,2%)	NA [NA; NA]	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6132	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6140	2,30% [-6,50%; 11,10%] p=0,6131	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8792

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0448								
<65 Jahre	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	27/97 (27,8%)	NA [11,30; NA]	0,78 [0,42; 1,47] p=0,4424	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4418	-4,70% [-16,60%; 7,30%] p=0,4421	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2148
>=65 Jahre	30/87 (34,5%)	NA [3,75; NA]	23/96 (24,0%)	NA [11,79; NA]	1,67 [0,88; 3,18] p=0,1180	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1201	10,50% [-2,60%; 23,70%] p=0,1164	1,54 [0,89; 2,65] p=0,1220
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0373. In der Kategorie <60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,93 [1,20; 3,11]; p=0,0066). In der Kategorie ≥ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,75; 1,48]; p=0,7472). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0497. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,87; 2,09]; p=0,1783). In der Kategorie ≥ 65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,41; 1,13]; p=0,1393). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

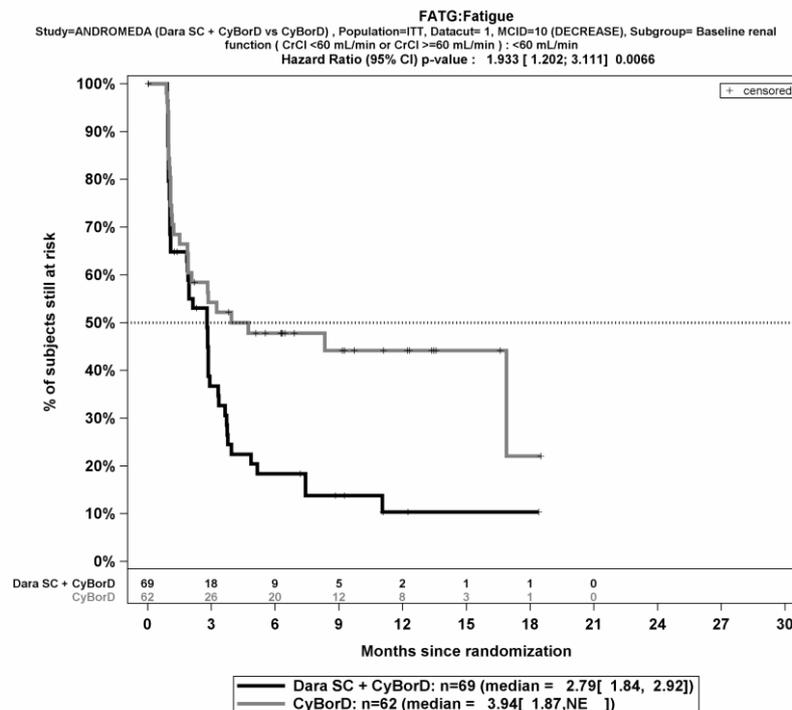
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,79; 3,63]; p=0,1740). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,23; 0,86]; p=0,0158). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0185. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,33; 1,33]; p=0,2455). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,25 [1,18; 4,28]; p=0,0137). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,10 [1,12; 8,61]; p=0,0298). 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* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0010. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [1,16; 4,69]; p=0,0175). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,15; 0,85]; p=0,0208). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0448. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,41; 1,22]; p=0,2148). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,54 [0,89; 2,65]; p=0,1220). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

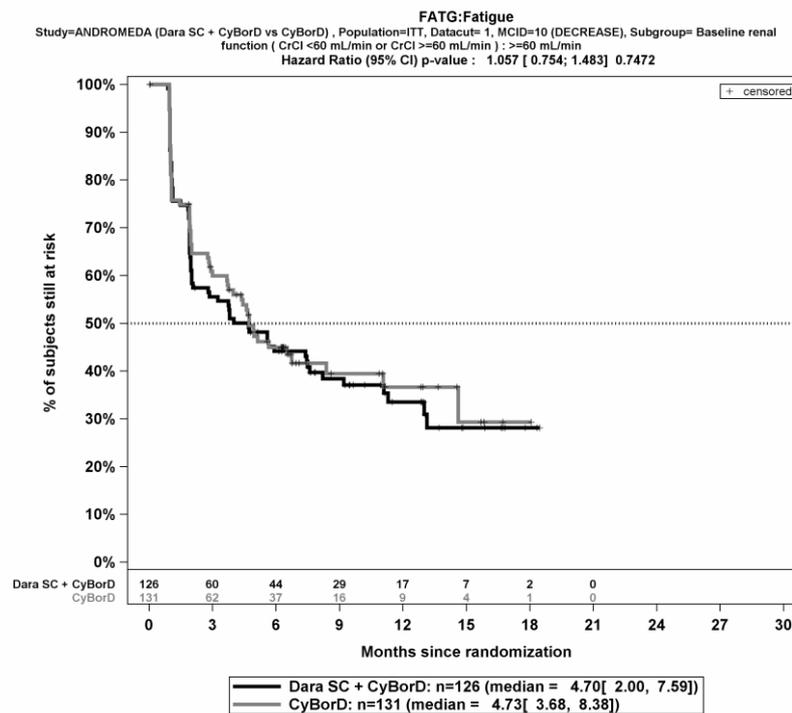
Die Abbildung 4-244, die Abbildung 4-245, die Abbildung 4-246, die Abbildung 4-247, die Abbildung 4-248, die Abbildung 4-249, die Abbildung 4-250, die Abbildung 4-251, die Abbildung 4-252, die Abbildung 4-253, die Abbildung 4-254, die Abbildung 4-255 und die Abbildung 4-256 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

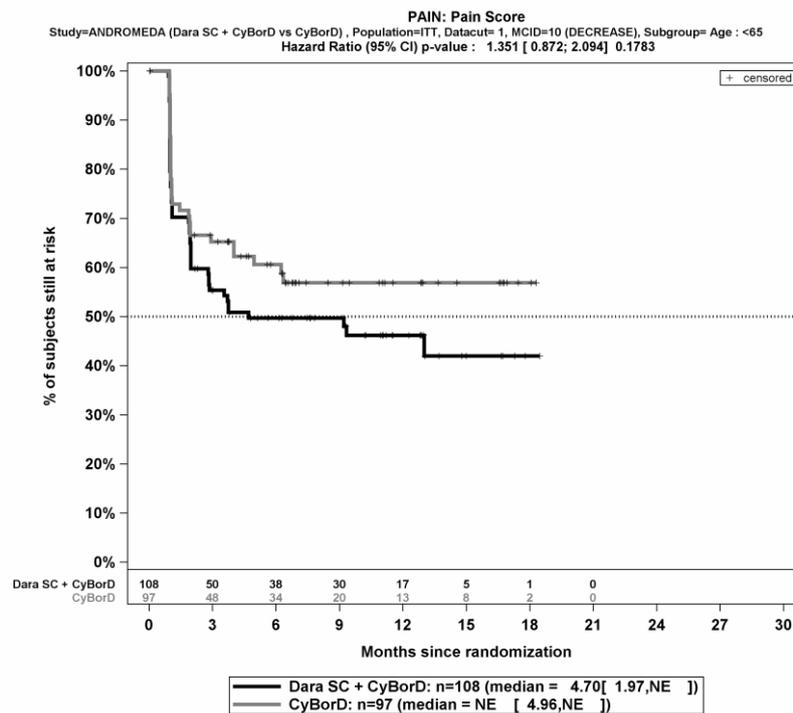
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *<60 ml/min*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

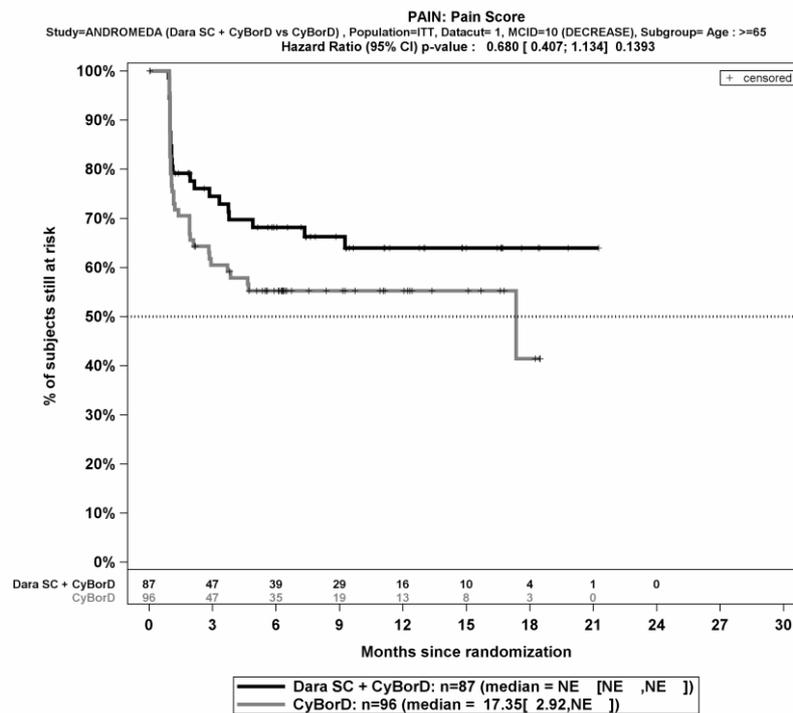
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie ≥ 60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

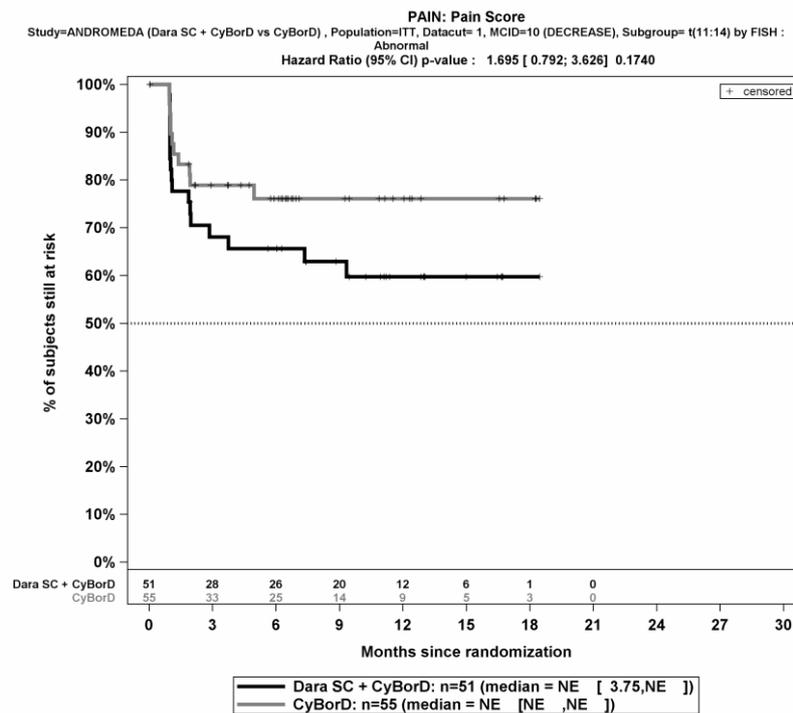
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie <65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

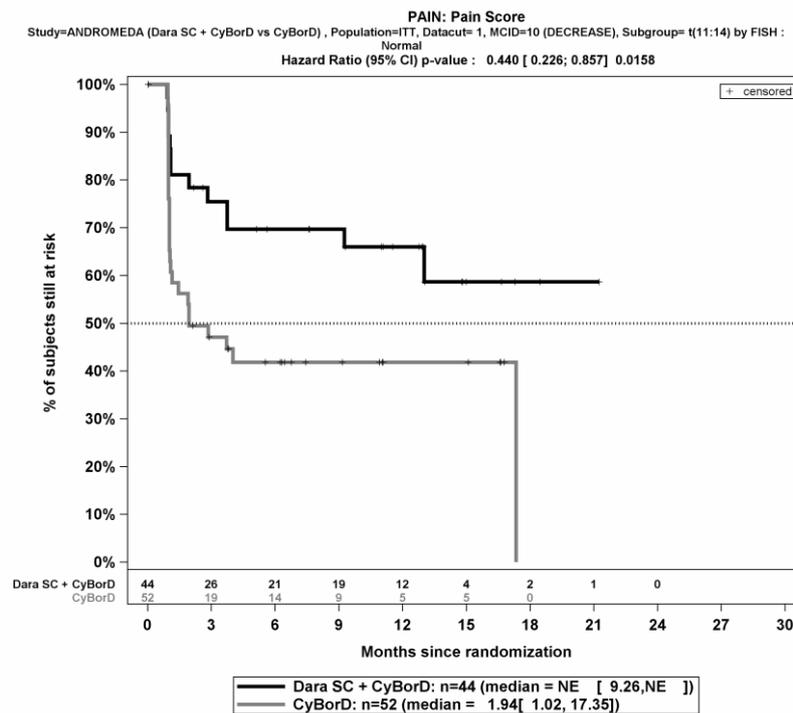
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

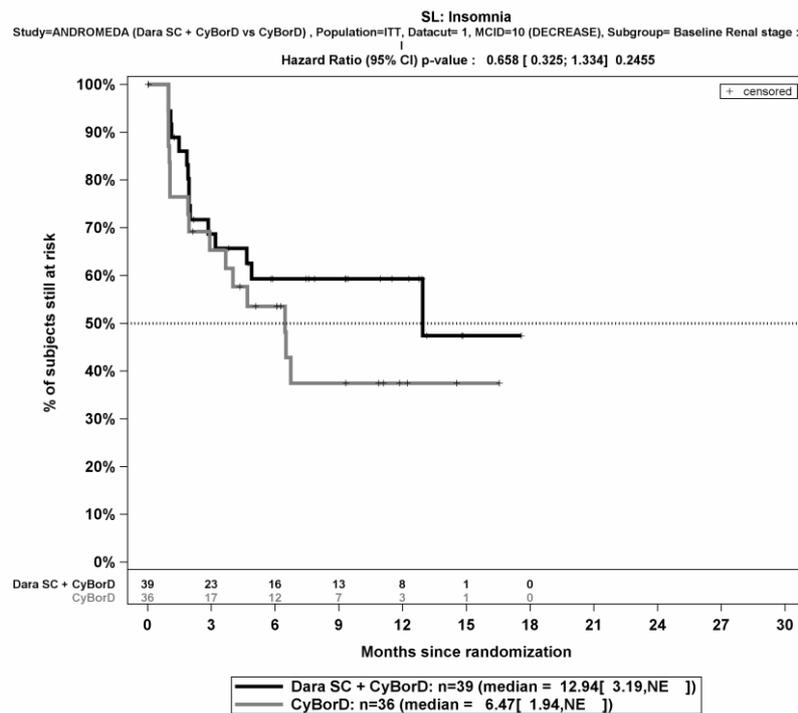
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (FISH), Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

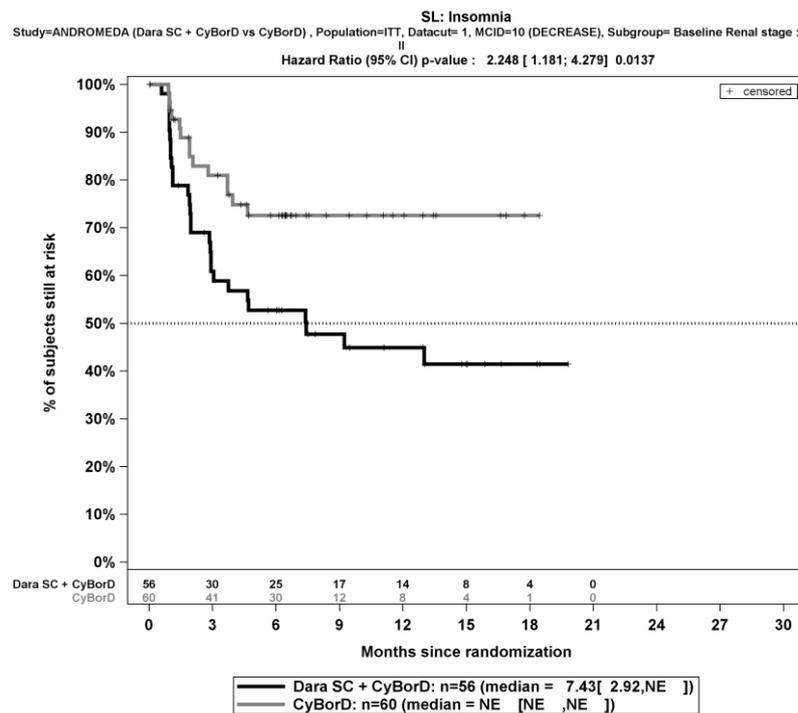
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (FISH), Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

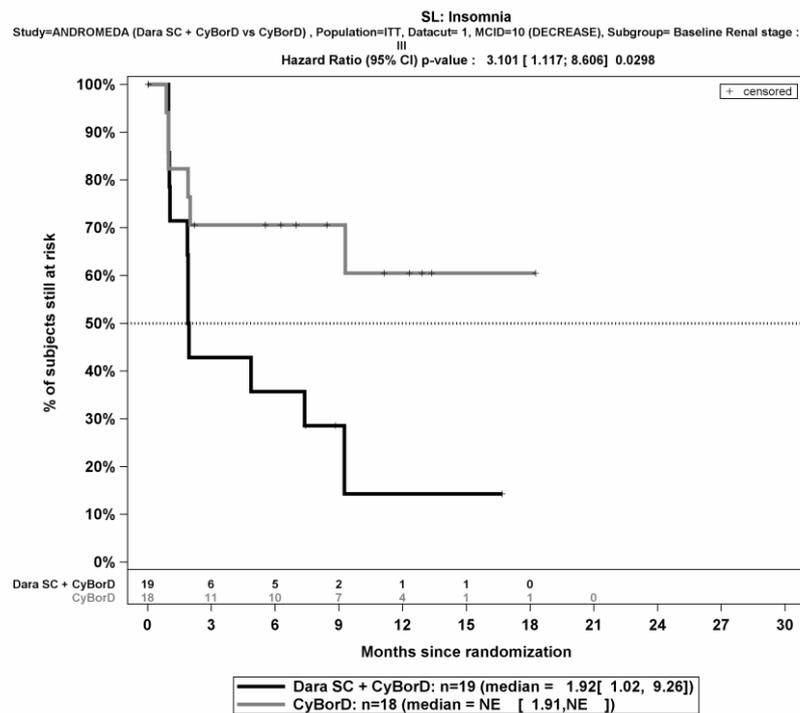
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

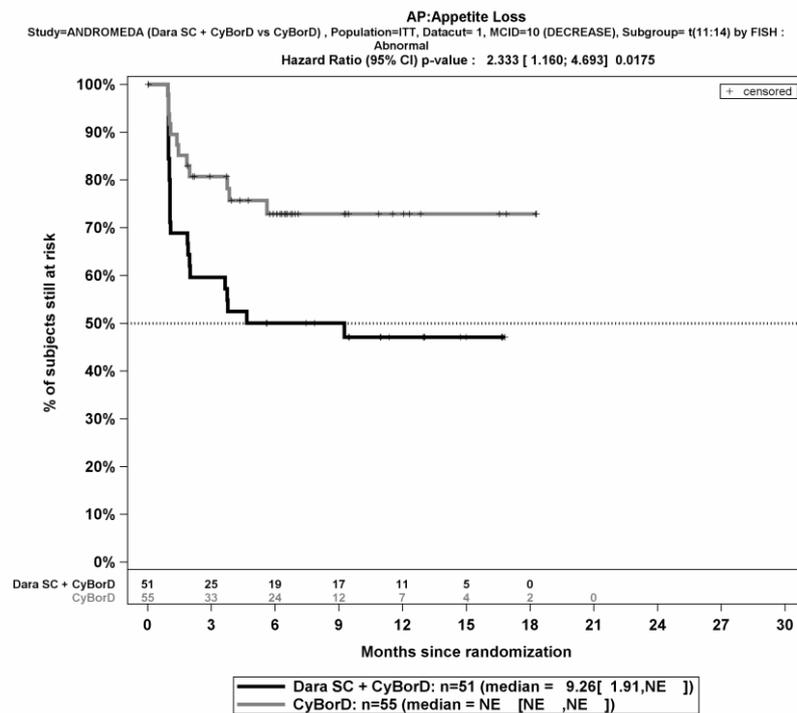
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

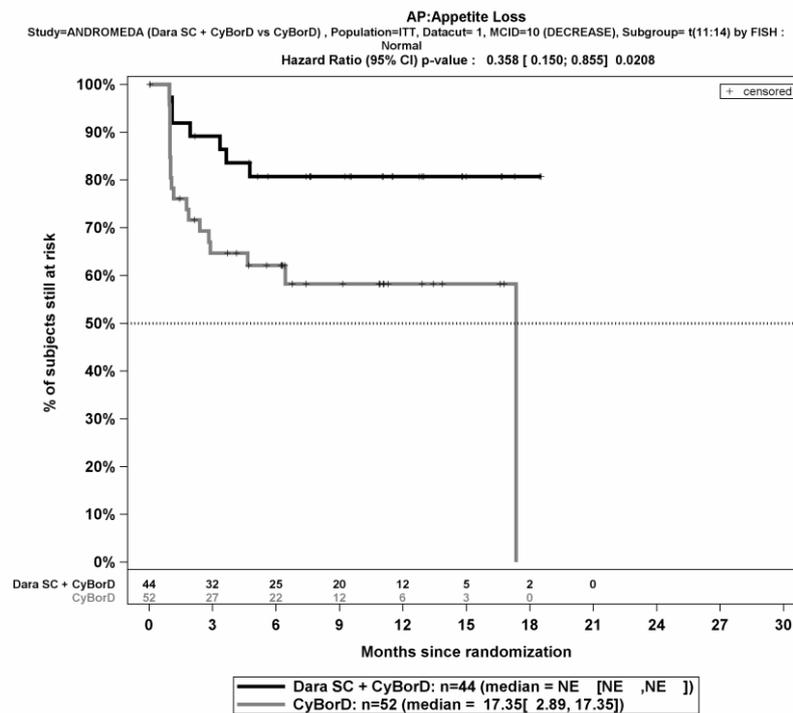
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium III*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY3001 (71).

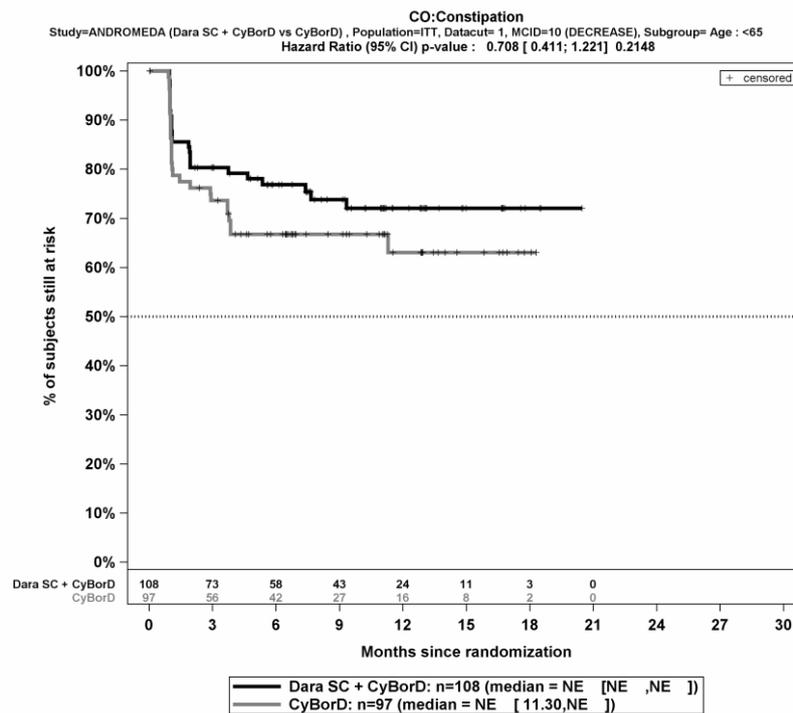
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe t(11;14) (FISH), Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

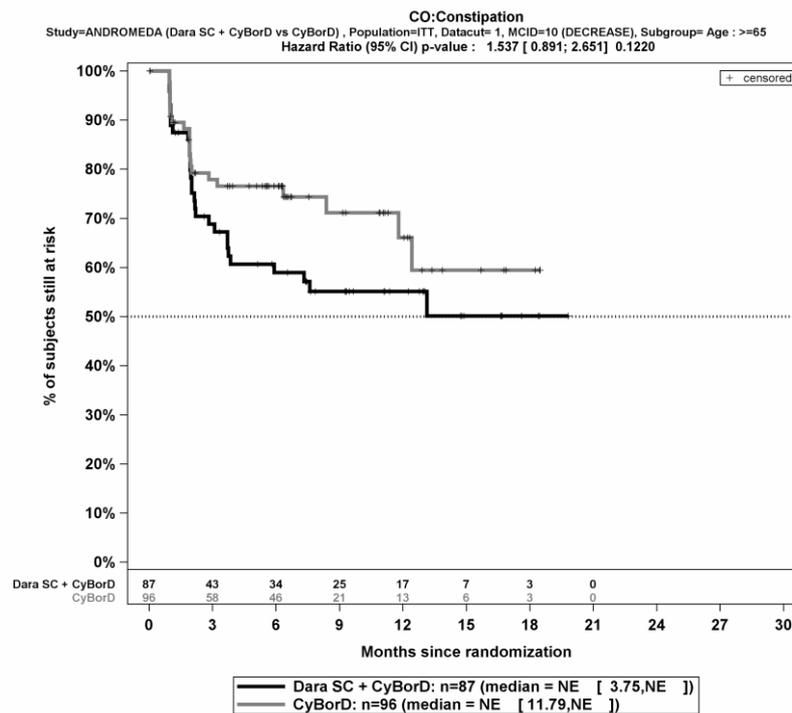
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 PunkteTabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	NA [7,82; NA]	80/193 (41,5%)	8,21 [4,67; NA]	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2682	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2761	-5,50% [-15,40%; 4,40%] p=0,2735	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0757
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0467								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	10,25 [4,43; NA]	19/62 (30,6%)	NA [6,70; NA]	1,29 [0,62; 2,67] p=0,5007	1,18 [0,73; 1,93] p=0,5013	5,60% [-10,50%; 21,70%] p=0,4973	1,24 [0,68; 2,24] p=0,4892
>=60 ml/min	45/126 (35,7%)	NA [7,66; NA]	61/131 (46,6%)	6,50 [3,29; 12,91]	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0779	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0805	-10,90% [-22,80%; 1,10%] p=0,0753	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0106
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,14 [2,83; 6,54]	103/193 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7219	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7207	1,80% [-8,10%; 11,70%] p=0,7207	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9261

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,70 [2,86; NA]	19/36 (52,8%)	3,81 [1,91; 11,34]	0,94 [0,38; 2,33] p=0,8976	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8969	-1,50% [-24,10%; 21,10%] p=0,8969	0,66 [0,35; 1,26] p=0,2108
Stadium II	41/56 (73,2%)	2,74 [1,22; 4,73]	31/60 (51,7%)	4,76 [3,22; 11,53]	2,56 [1,17; 5,57] p=0,0173	1,42 [1,06; 1,90] p=0,0191	21,50% [4,40%; 38,70%] p=0,0138	1,58 [0,99; 2,53] p=0,0565
Stadium III	8/19 (42,1%)	7,92 [1,02; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,84; 4,67]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,57 [0,23; 1,40] p=0,2203
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; -5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0410								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	41/74 (55,4%)	2,83 [1,91; 5,82]	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0021	0,52 [0,34; 0,81] p=0,0040	-26,40% [-42,40%; -10,40%] p=0,0012	0,36 [0,20; 0,64] p=0,0005
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	9,66 [2,83; NA]	32/74 (43,2%)	4,67 [2,83; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7333

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	13/37 (35,1%)	NA [3,81; NA]	26/45 (57,8%)	3,38 [1,97; 11,63]	0,40 [0,16; 0,97] p=0,0423	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0531	-22,60% [-43,70%; -1,60%] p=0,0354	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0208
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0336								
<60 ml/min	19/69 (27,5%)	21,26 [12,26; 21,26]	35/62 (56,5%)	2,76 [1,84; 3,81]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0008	0,49 [0,31; 0,76] p=0,0014	-28,90% [-45,10%; -12,70%] p=0,0005	0,37 [0,21; 0,67] p=0,0008
>=60 ml/min	52/126 (41,3%)	12,98 [5,68; NA]	64/131 (48,9%)	4,70 [3,71; 9,36]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2228	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2244	-7,60% [-19,70%; 4,50%] p=0,2204	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0743
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/195 (48,2%)	4,60 [2,86; 17,58]	94/193 (48,7%)	3,84 [2,89; 6,50]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9541	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9550	-0,30% [-10,50%; 9,90%] p=0,9551	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9337
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0270								
Liste A	75/147 (51,0%)	3,71 [2,76; 4,86]	66/146 (45,2%)	4,01 [2,89; NA]	1,26 [0,80; 2,00] p=0,3201	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3204	5,80% [-5,60%; 17,20%] p=0,3184	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2838
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,84; NA]	28/47 (59,6%)	3,75 [1,81; 6,50]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0526	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0573	-20,00% [-39,70%; -0,30%] p=0,0467	0,55 [0,31; 0,99] p=0,0454

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0491								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,86; NA]	10/19 (52,6%)	2,89 [1,45; NA]	0,38 [0,10; 1,49] p=0,1642	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1802	-23,20% [-54,40%; 8,00%] p=0,1446	0,41 [0,14; 1,19] p=0,1016
Standardrisiko	74/138 (53,6%)	3,09 [2,17; 4,70]	70/147 (47,6%)	4,67 [3,29; 11,56]	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3118	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3112	6,00% [-5,60%; 17,60%] p=0,3101	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2396
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	6,50 [4,14; NA]	96/193 (49,7%)	4,99 [3,71; 6,47]	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2932	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2956	-5,30% [-15,30%; 4,60%] p=0,2932	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3482
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0210								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [4,70; NA]	62/117 (53,0%)	4,86 [2,86; 6,44]	0,52 [0,31; 0,89] p=0,0166	0,70 [0,52; 0,94] p=0,0190	-16,00% [-28,80%; -3,10%] p=0,0148	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0101
weiblich	46/87 (52,9%)	4,67 [1,97; 12,26]	34/76 (44,7%)	5,82 [2,92; NA]	1,39 [0,75; 2,57] p=0,3014	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3046	8,10% [-7,20%; 23,50%] p=0,2982	1,21 [0,78; 1,88] p=0,4014
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0140								
Mayo-Stadium I	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	23/43 (53,5%)	4,76 [1,94; NA]	0,30 [0,12; 0,72] p=0,0069	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0099	-28,00% [-47,40%; -8,50%] p=0,0048	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0041

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	4,47 [3,71; 6,11]	41/80 (51,2%)	6,28 [3,71; 11,56]	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7368	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7359	2,70% [-13,00%; 18,40%] p=0,7358	1,20 [0,77; 1,84] p=0,4219
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	5,68 [1,91; NA]	32/70 (45,7%)	3,78 [2,23; NA]	1,00 [0,52; 1,95] p=0,9887	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9886	0,10% [-16,30%; 16,50%] p=0,9886	0,92 [0,57; 1,51] p=0,7504
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/195 (43,6%)	12,26 [3,88; NA]	88/193 (45,6%)	4,86 [3,25; 14,88]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6948	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6946	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6951	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5272
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	13,18 [4,14; NA]	36/74 (48,6%)	4,86 [2,83; NA]	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1235	0,73 [0,48; 1,10] p=0,1307	-13,20% [-29,60%; 3,30%] p=0,1174	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1728
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	17,61 [3,75; 17,61]	32/74 (43,2%)	4,70 [1,91; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,79 [0,50; 1,27] p=0,3303
>85 kg	23/37 (62,2%)	2,00 [1,02; 4,67]	20/45 (44,4%)	14,88 [2,89; NA]	2,05 [0,85; 4,99] p=0,1121	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1106	17,70% [-3,60%; 39,00%] p=0,1035	1,89 [1,03; 3,45] p=0,0385

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte								
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	7,46 [4,67; NA]	88/193 (45,6%)	6,24 [3,81; 12,22]	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7523	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7540	-1,60% [-11,60%; 8,40%] p=0,7538	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4537
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0216								
ja	83/184 (45,1%)	7,85 [4,67; NA]	81/171 (47,4%)	6,28 [3,78; 12,22]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6700	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6695	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6695	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4222
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,96]	7/22 (31,8%)	4,93 [1,87; NA]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7920	0,86 [0,27; 2,69] p=0,7914	-4,50% [-37,30%; 28,20%] p=0,7855	4,97 [1,18; 21,03] p=0,0292
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie <60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,68; 2,24]; p=0,4892). In der Kategorie ≥ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,41; 0,89]; p=0,0106). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,35; 1,26]; p=0,2108). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,99; 2,53]; p=0,0565). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,23; 1,40]; p=0,2203). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0410. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,20; 0,64]; p=0,0005). In der Kategorie >65 kg bis 85 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,58; 1,47]; p=0,7333). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,23; 0,89]; p=0,0208). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0336. In der Kategorie <60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,21; 0,67]; p=0,0008). In der Kategorie ≥ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,50; 1,03]; p=0,0743). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0270. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,86; 1,67]; p=0,2838). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,31; 0,99]; p=0,0454). 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* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Zytopogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,14; 1,19]; p=0,1016). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,88; 1,69]; p=0,2396). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

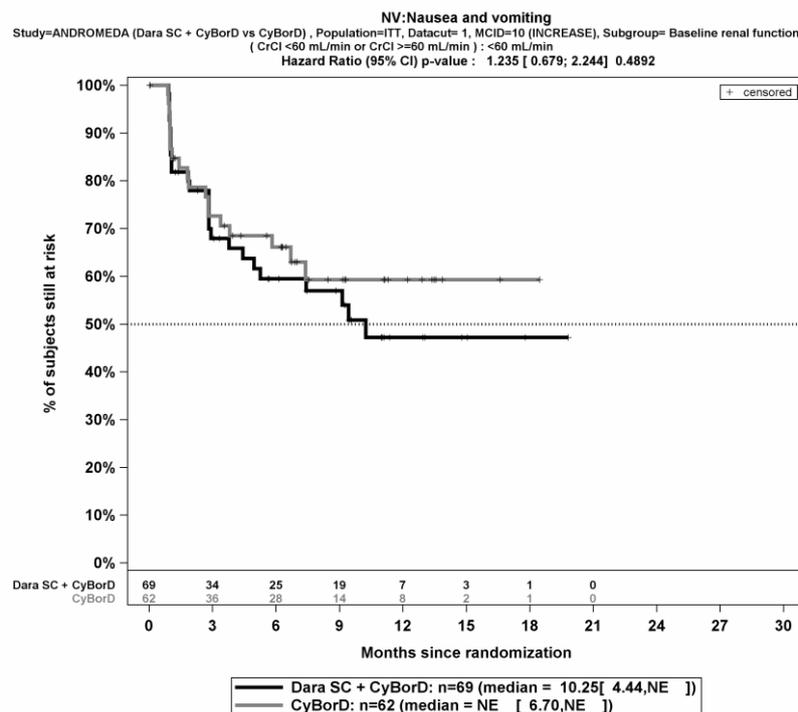
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0210. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,40; 0,88]; p=0,0101). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,78; 1,88]; p=0,4014). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0140. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,18; 0,72]; p=0,0041). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,77; 1,84]; p=0,4219). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,57; 1,51]; p=0,7504). 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* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,41; 1,18]; p=0,1728). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,50; 1,27]; p=0,3303). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [1,03; 3,45]; p=0,0385). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0216. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,65; 1,20]; p=0,4222). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,97 [1,18; 21,03]; p=0,0292). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

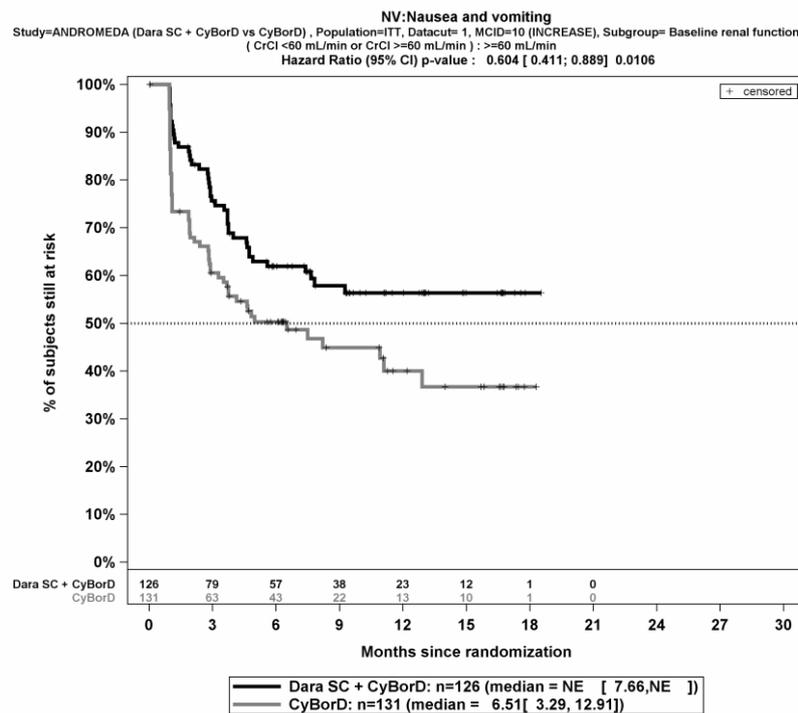
Die Abbildung 4-257, die Abbildung 4-258, die Abbildung 4-259, die Abbildung 4-260, die Abbildung 4-261, die Abbildung 4-262, die Abbildung 4-263, die Abbildung 4-264, die Abbildung 4-265, die Abbildung 4-266, die Abbildung 4-267, die Abbildung 4-268, die Abbildung 4-269, die Abbildung 4-270, die Abbildung 4-271, die Abbildung 4-272, die Abbildung 4-273, die Abbildung 4-274, die Abbildung 4-275, die Abbildung 4-276, die Abbildung 4-277, die Abbildung 4-278, die Abbildung 4-279 und die Abbildung 4-280 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

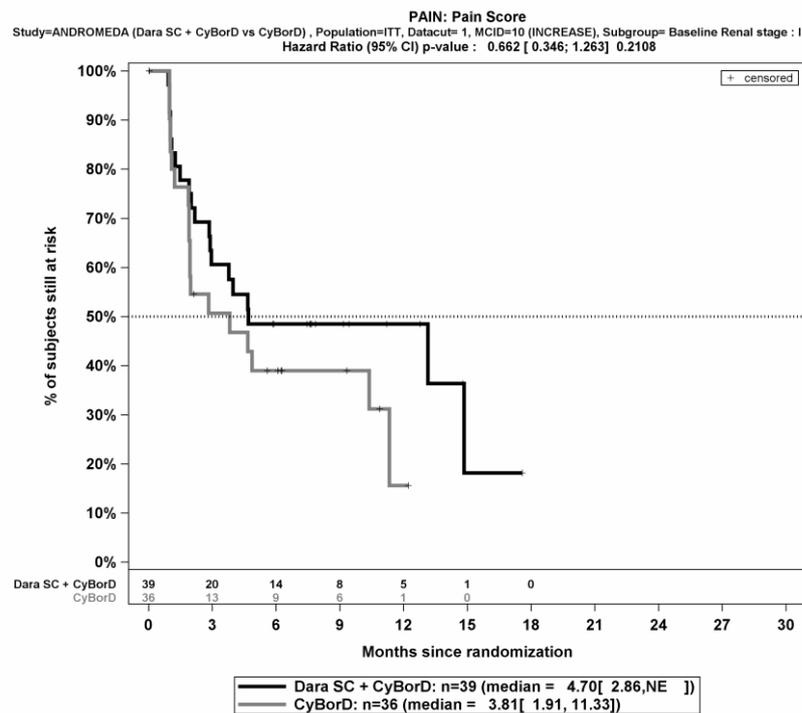
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie *<60 ml/min*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

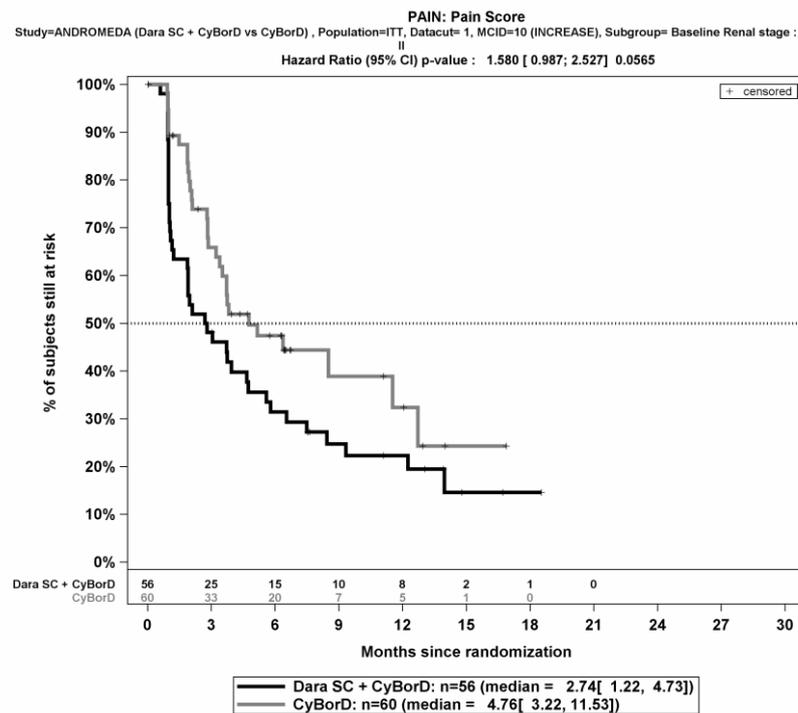
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie ≥ 60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

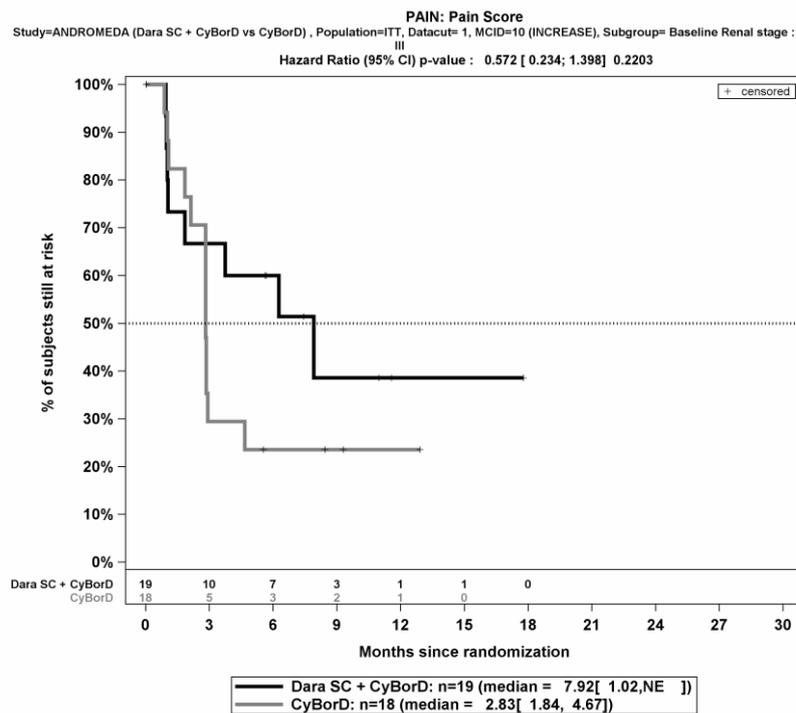
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

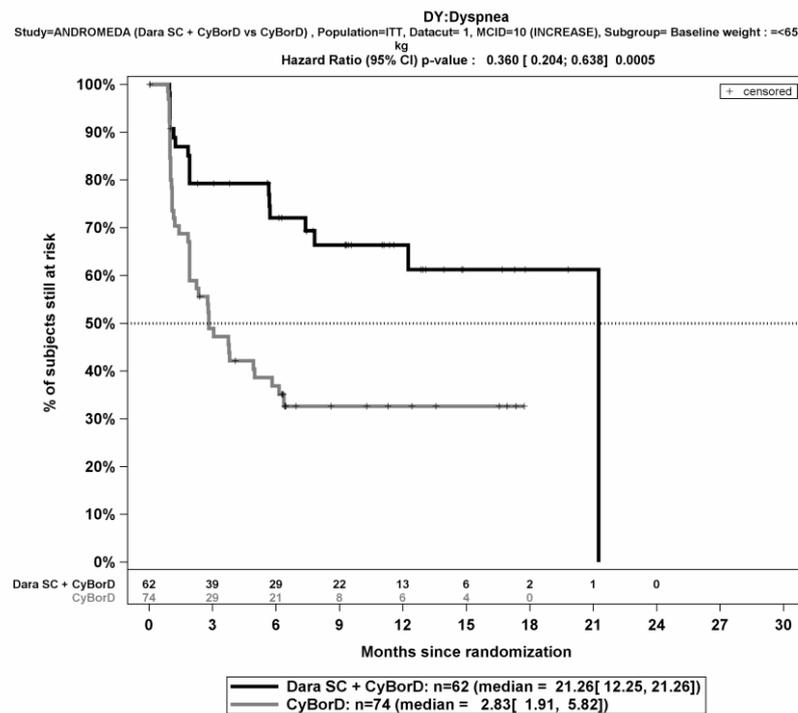
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

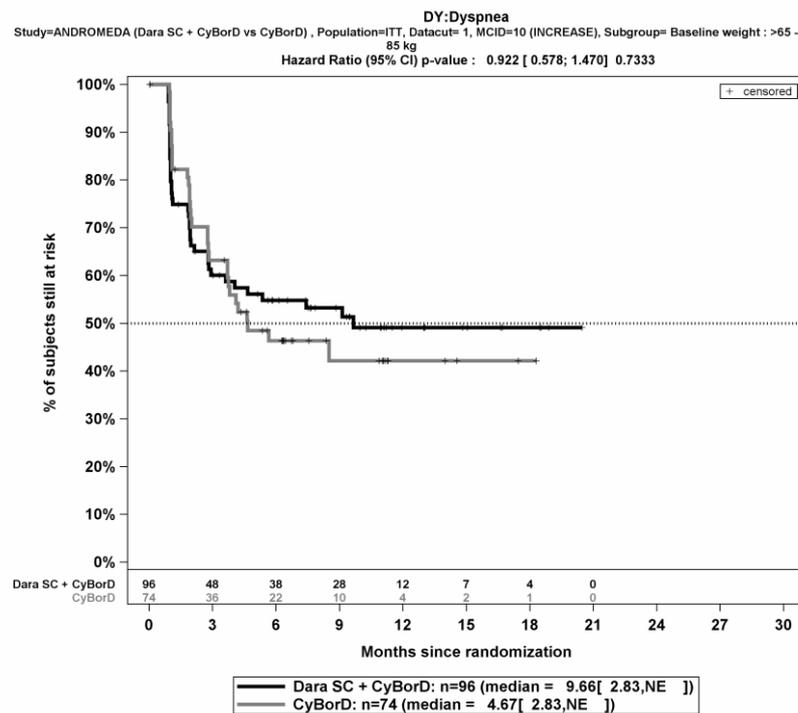
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium III*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

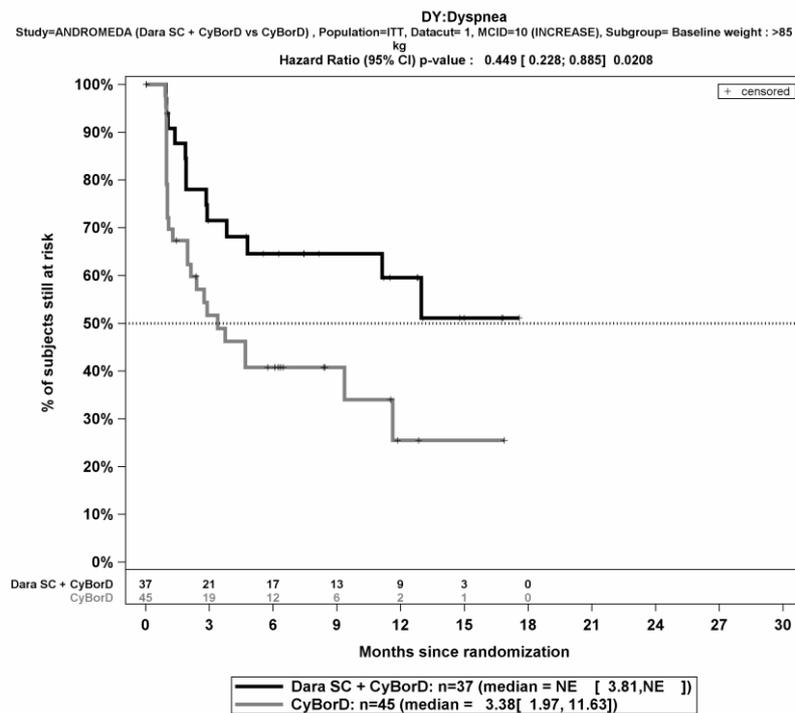
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie \leq 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

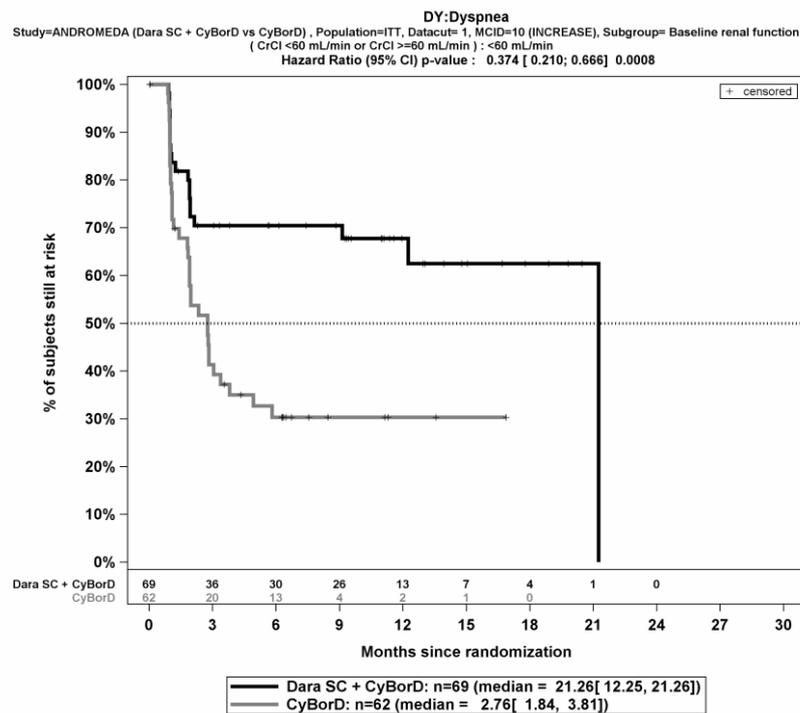
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

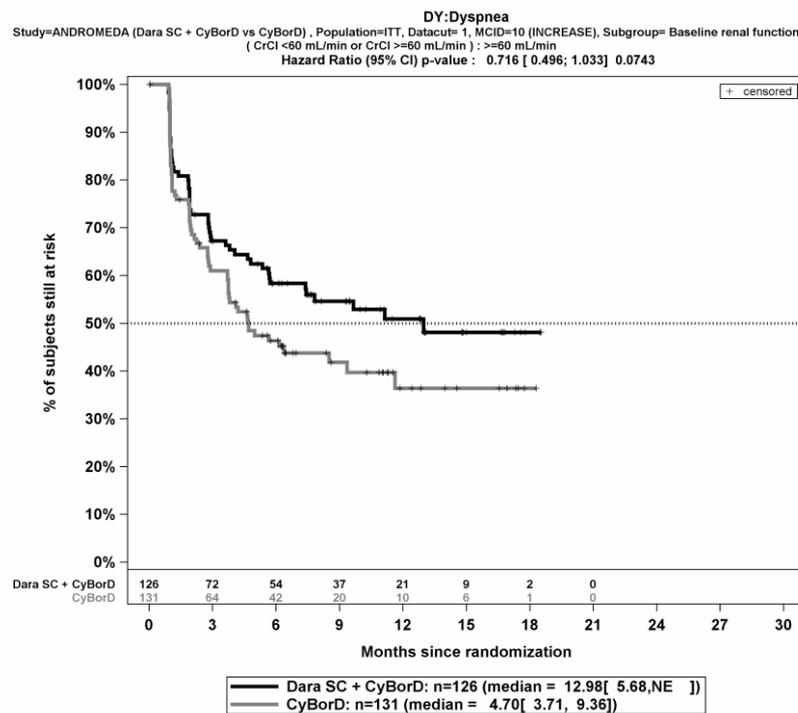
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

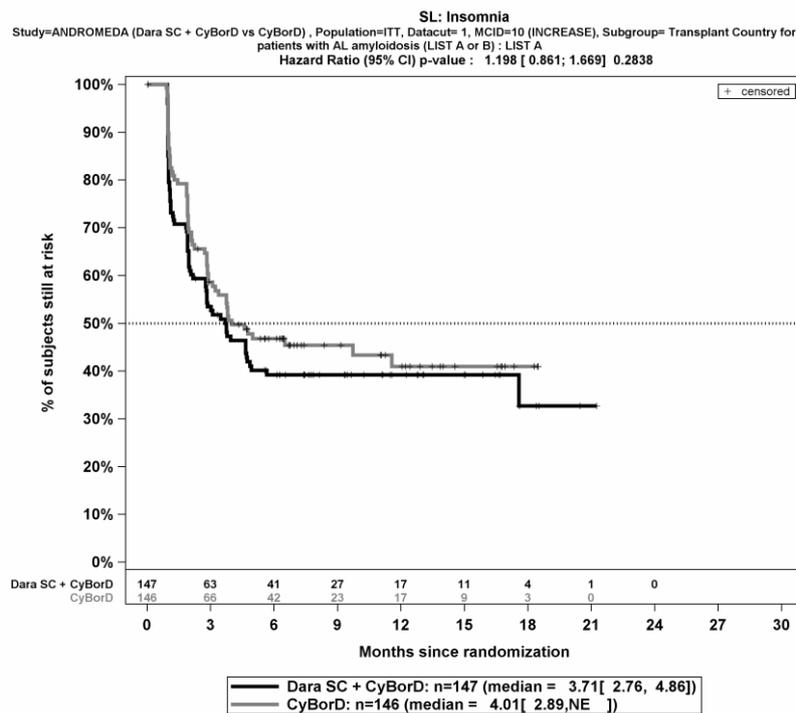
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

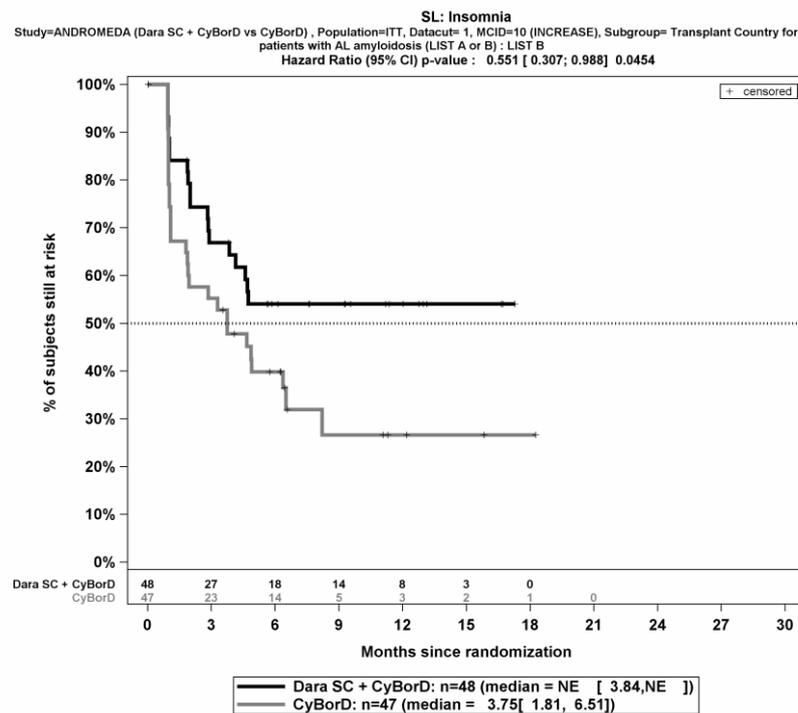
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie \geq 60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

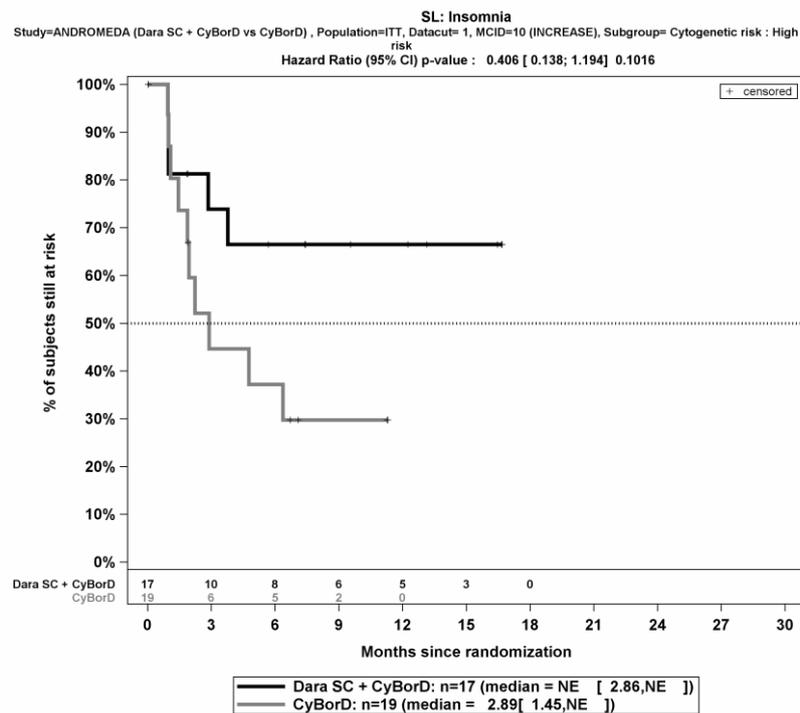
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

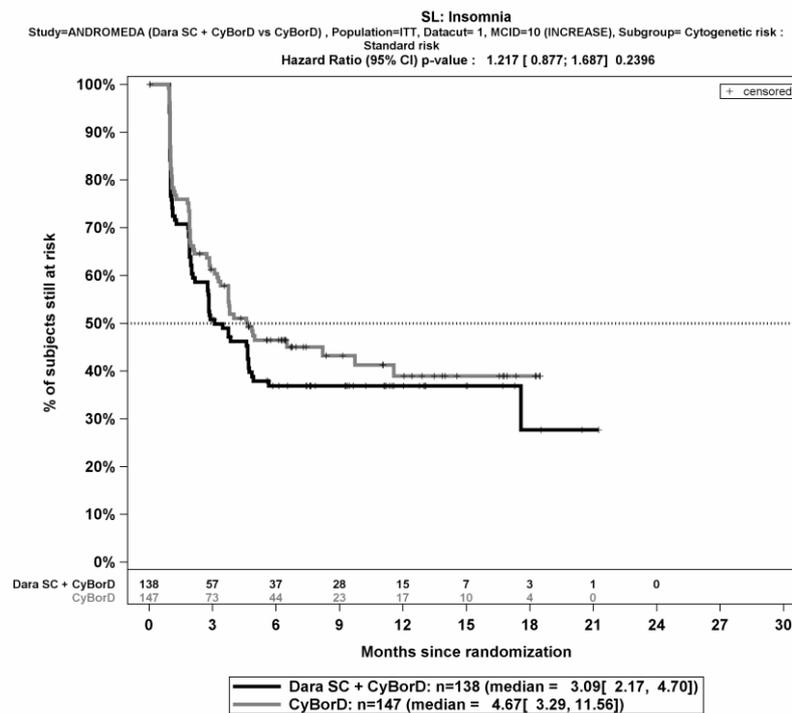
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

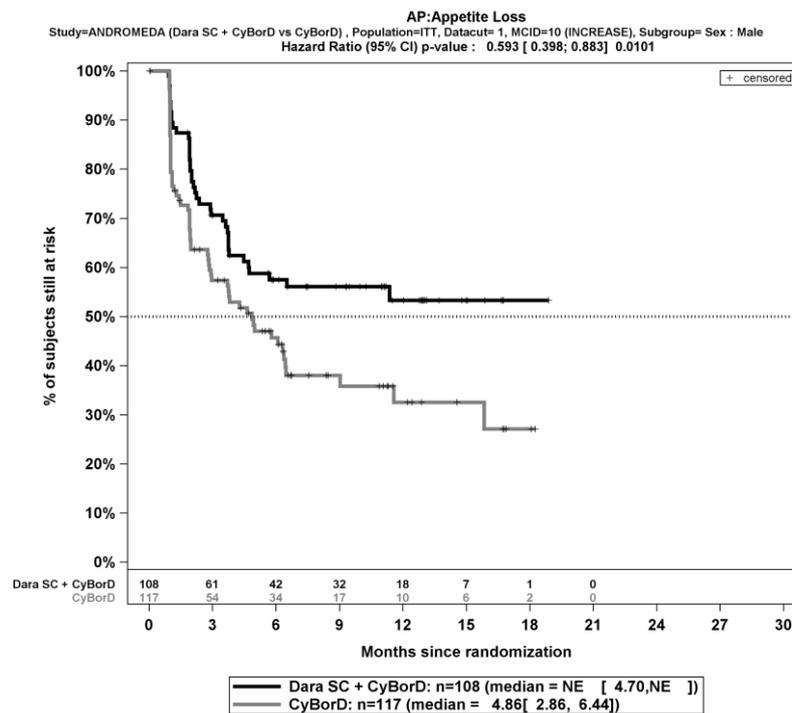
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

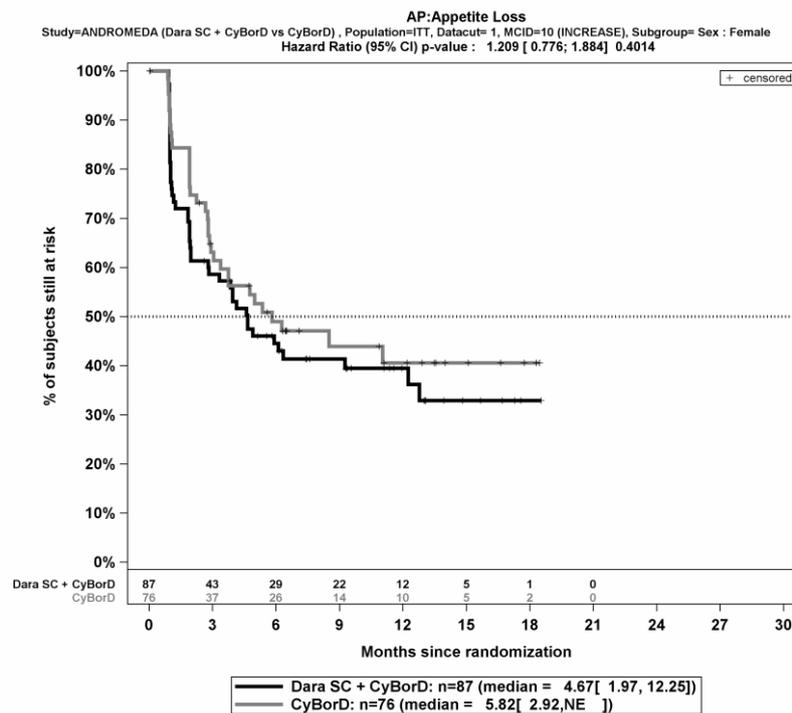
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

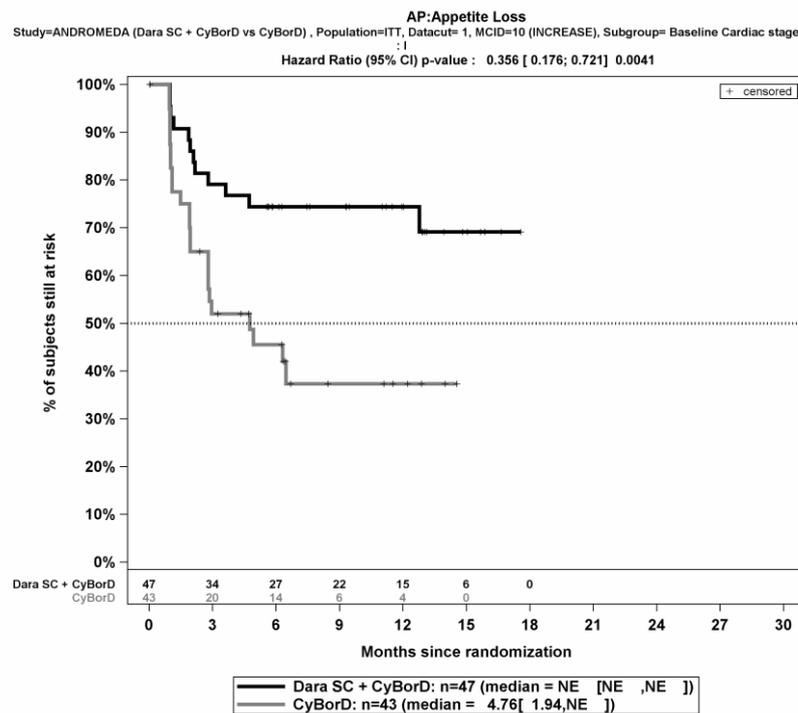
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

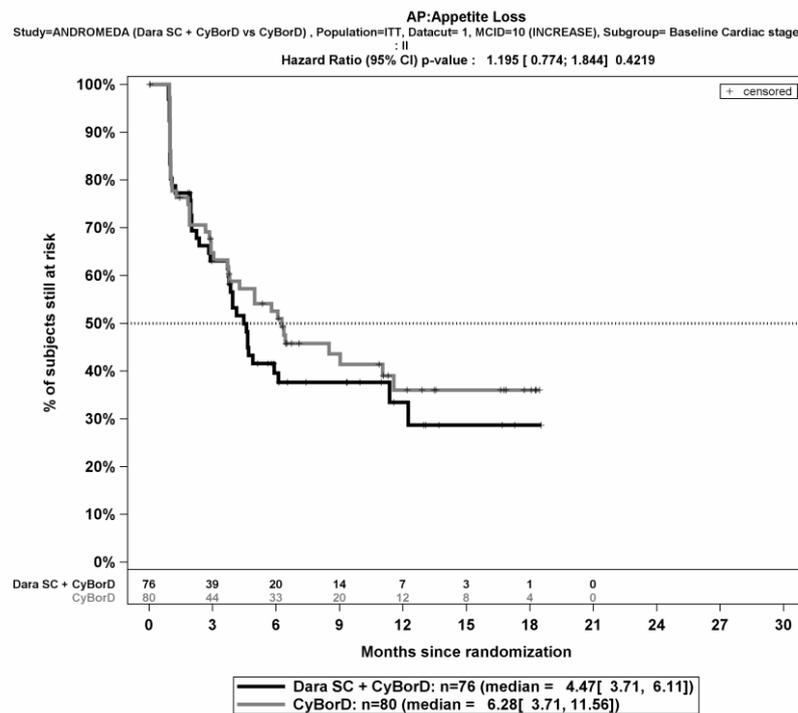
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

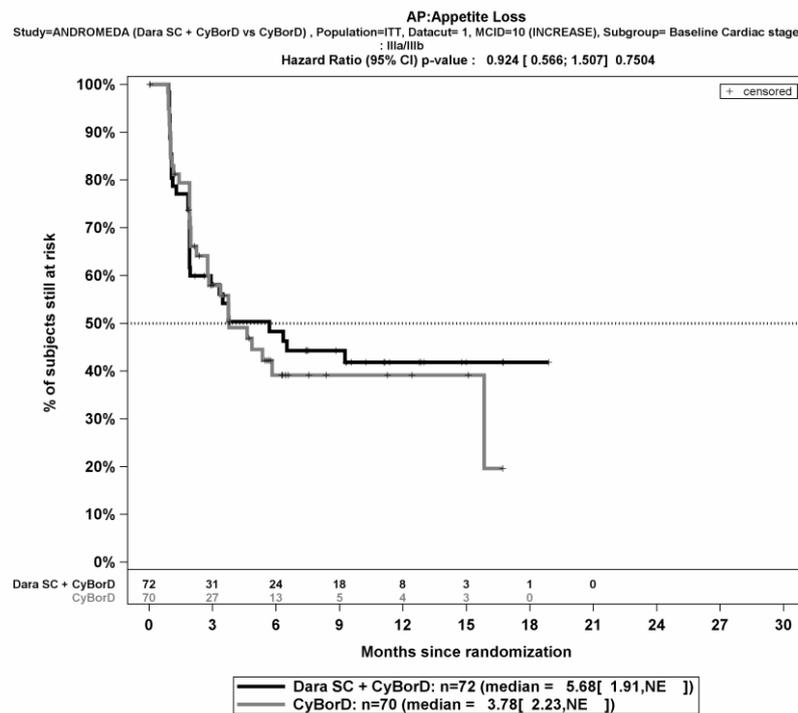
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

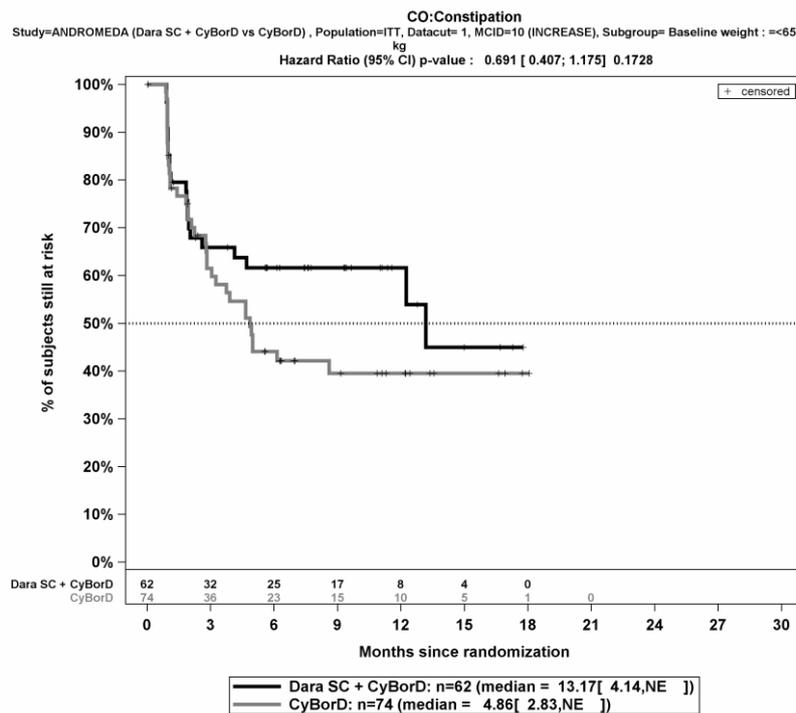
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

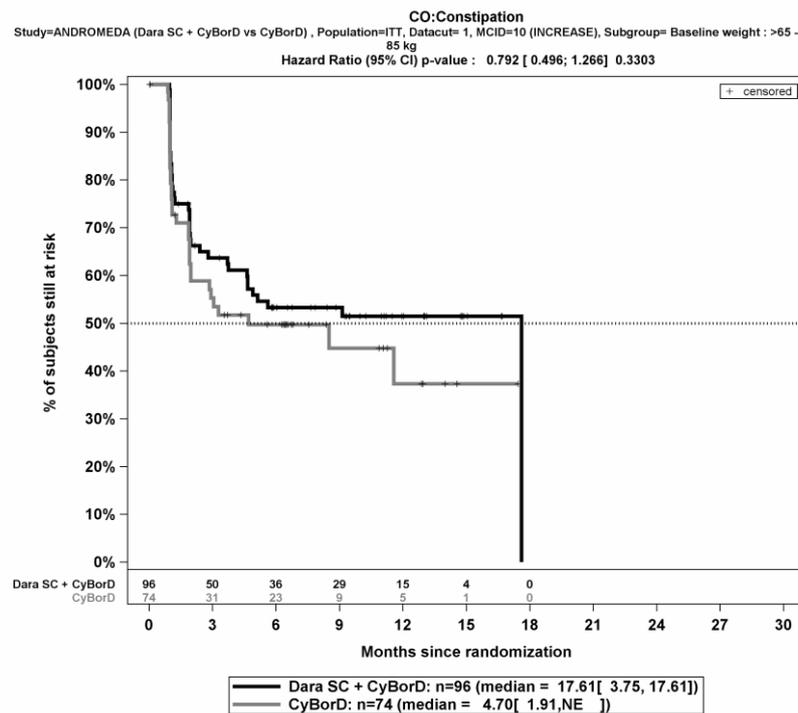
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

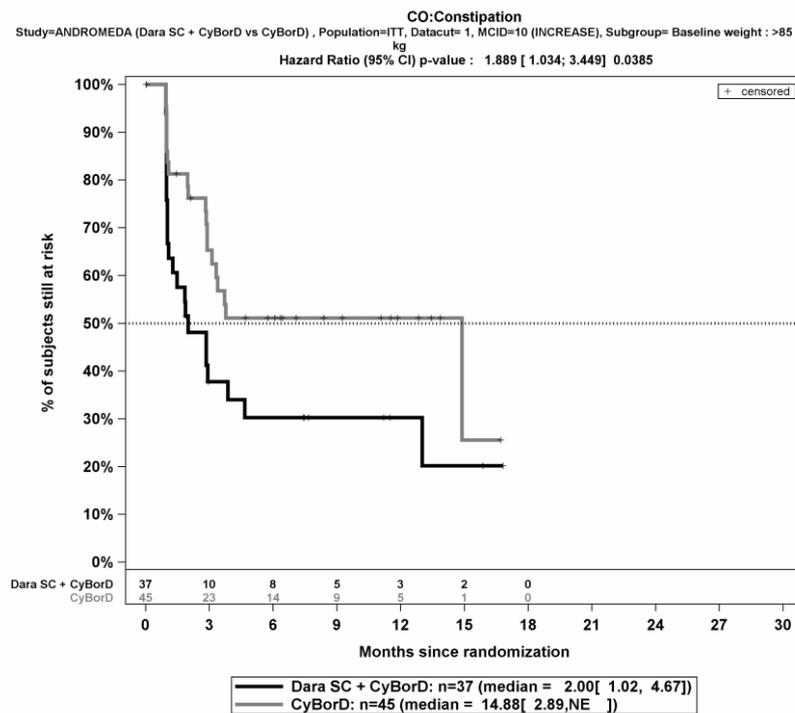
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie \leq 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

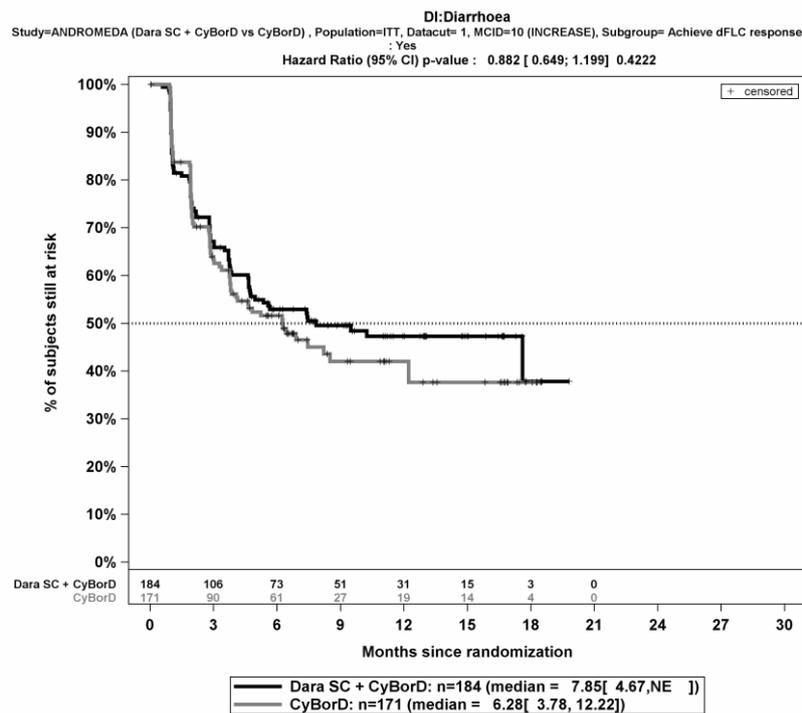
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

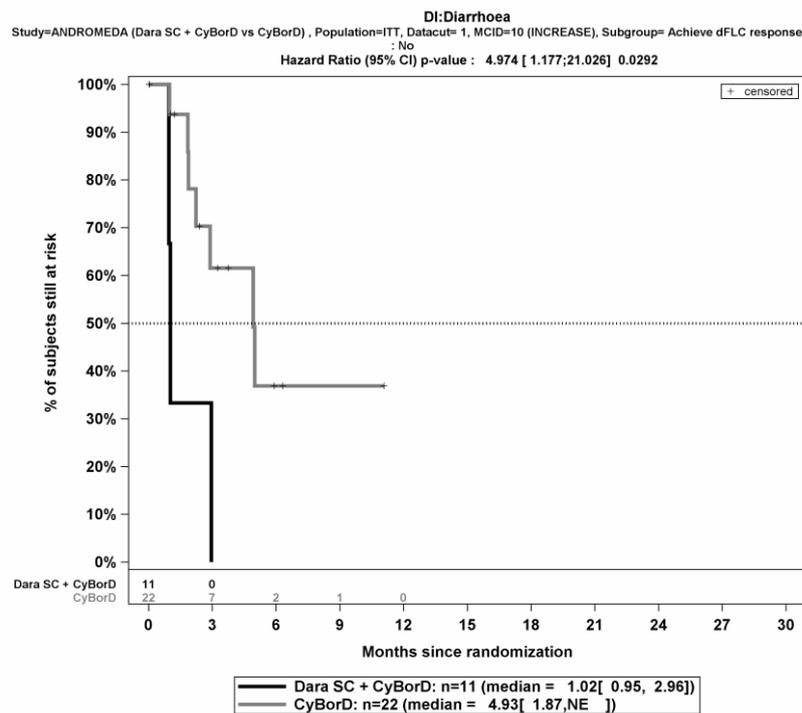
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/195 (38,5%)	NA [4,89; NA]	71/193 (36,8%)	17,35 [4,96; NA]	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7801	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7805	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7801	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9765
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0497								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,70 [1,97; NA]	33/97 (34,0%)	NA [4,96; NA]	1,74 [0,99; 3,05] p=0,0556	1,39 [0,99; 1,95] p=0,0598	13,20% [-0,10%; 26,50%] p=0,0521	1,35 [0,87; 2,09] p=0,1783
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	38/96 (39,6%)	17,35 [2,92; NA]	0,58 [0,31; 1,08] p=0,0877	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0925	-12,00% [-25,60%; 1,60%] p=0,0829	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1393
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0102								
anomal	17/51 (33,3%)	NA [3,75; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,83; 4,83] p=0,1215	1,67 [0,86; 3,21] p=0,1268	13,30% [-3,40%; 30,00%] p=0,1178	1,70 [0,79; 3,63] p=0,1740
normal	13/44 (29,5%)	NA [9,27; NA]	27/52 (51,9%)	1,94 [1,02; 17,35]	0,39 [0,17; 0,91] p=0,0275	0,57 [0,34; 0,96] p=0,0356	-22,40% [-41,50%; -3,20%] p=0,0219	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0158

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,20 [4,70; 14,82]	67/193 (34,7%)	17,35 [6,74; NA]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0507	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0547	9,60% [-0,10%; 19,30%] p=0,0516	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2627
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0185								
Stadium I	15/39 (38,5%)	12,95 [3,19; NA]	16/36 (44,4%)	6,47 [1,94; NA]	0,78 [0,31; 1,96] p=0,6016	0,86 [0,51; 1,48] p=0,5994	-6,00% [-28,30%; 16,30%] p=0,5987	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2455
Stadium II	28/56 (50,0%)	7,42 [2,92; NA]	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,48; 7,28] p=0,0029	2,14 [1,26; 3,63] p=0,0047	26,70% [9,80%; 43,60%] p=0,0020	2,25 [1,18; 4,28] p=0,0137
Stadium III	11/19 (57,9%)	1,92 [1,02; 9,27]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1394	1,74 [0,81; 3,71] p=0,1532	24,60% [-6,50%; 55,70%] p=0,1216	3,10 [1,12; 8,61] p=0,0298
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	54/193 (28,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,20 [0,78; 1,85] p=0,4046	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4055	3,90% [-5,30%; 13,00%] p=0,4060	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5910
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0010								
anomal	23/51 (45,1%)	9,27 [1,91; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,26; 6,85] p=0,0113	2,07 [1,15; 3,71] p=0,0149	23,30% [5,80%; 40,80%] p=0,0091	2,33 [1,16; 4,69] p=0,0175

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,89; 17,35]	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0242	0,43 [0,20; 0,94] p=0,0338	-20,60% [-37,60%; -3,70%] p=0,0172	0,36 [0,15; 0,85] p=0,0208
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	55/195 (28,2%)	NA [NA; NA]	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6132	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6140	2,30% [-6,50%; 11,10%] p=0,6131	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8792
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0448								
<65 Jahre	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	27/97 (27,8%)	NA [11,30; NA]	0,78 [0,42; 1,47] p=0,4424	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4418	-4,70% [-16,60%; 7,30%] p=0,4421	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2148
>=65 Jahre	30/87 (34,5%)	NA [3,75; NA]	23/96 (24,0%)	NA [11,79; NA]	1,67 [0,88; 3,18] p=0,1180	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1201	10,50% [-2,60%; 23,70%] p=0,1164	1,54 [0,89; 2,65] p=0,1220

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0497. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,87; 2,09]; p=0,1783). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,41; 1,13]; p=0,1393). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

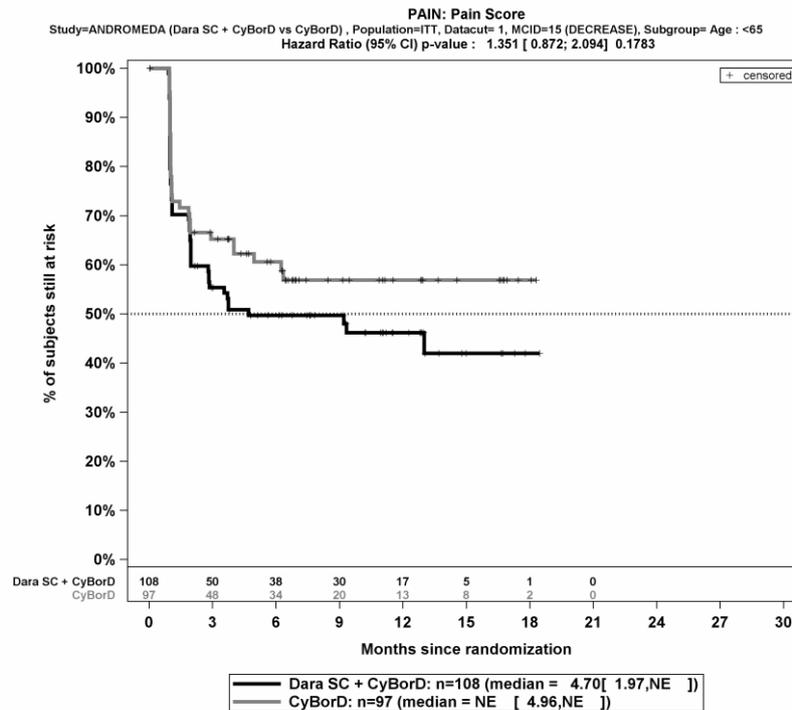
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,79; 3,63]; p=0,1740). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,23; 0,86]; p=0,0158). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0185. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,33; 1,33]; p=0,2455). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,25 [1,18; 4,28]; p=0,0137). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,10 [1,12; 8,61]; p=0,0298). 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* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0010. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [1,16; 4,69]; p=0,0175). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,15; 0,85]; p=0,0208). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0448. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,41; 1,22]; p=0,2148). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,54 [0,89; 2,65]; p=0,1220). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

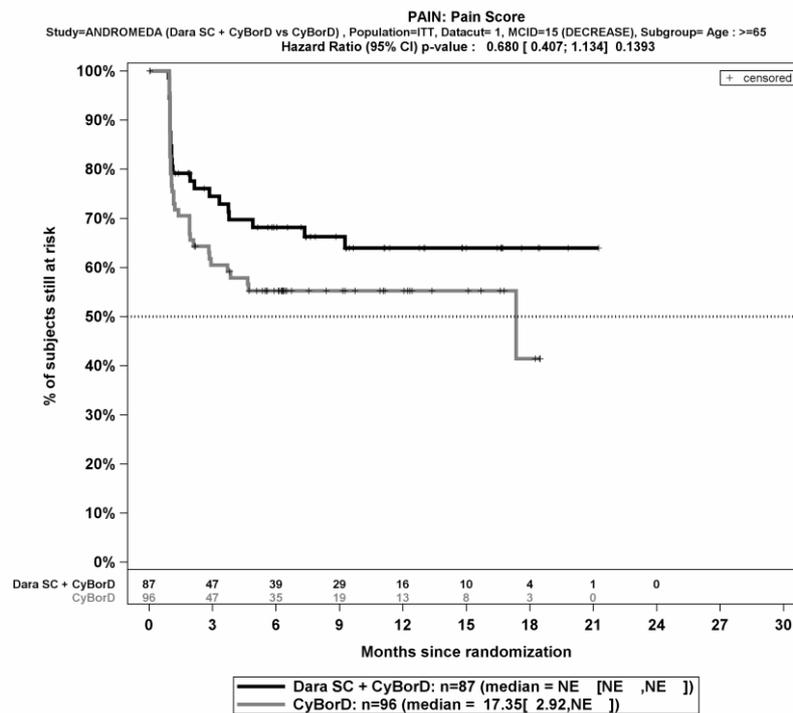
Die Abbildung 4-281, die Abbildung 4-282, die Abbildung 4-283, die Abbildung 4-284, die Abbildung 4-285, die Abbildung 4-286, die Abbildung 4-287, die Abbildung 4-288, die Abbildung 4-289, die Abbildung 4-290 und die Abbildung 4-291 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

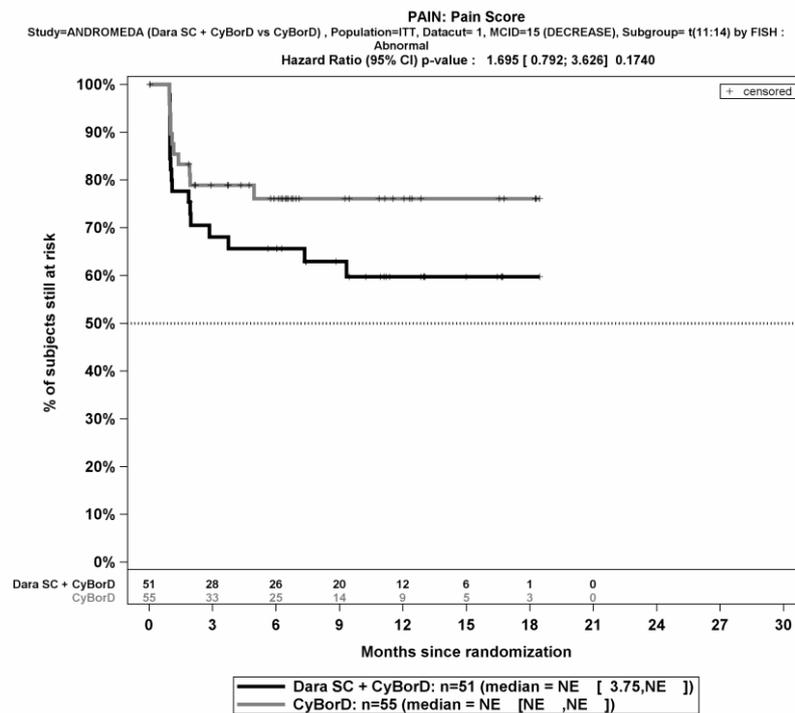
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

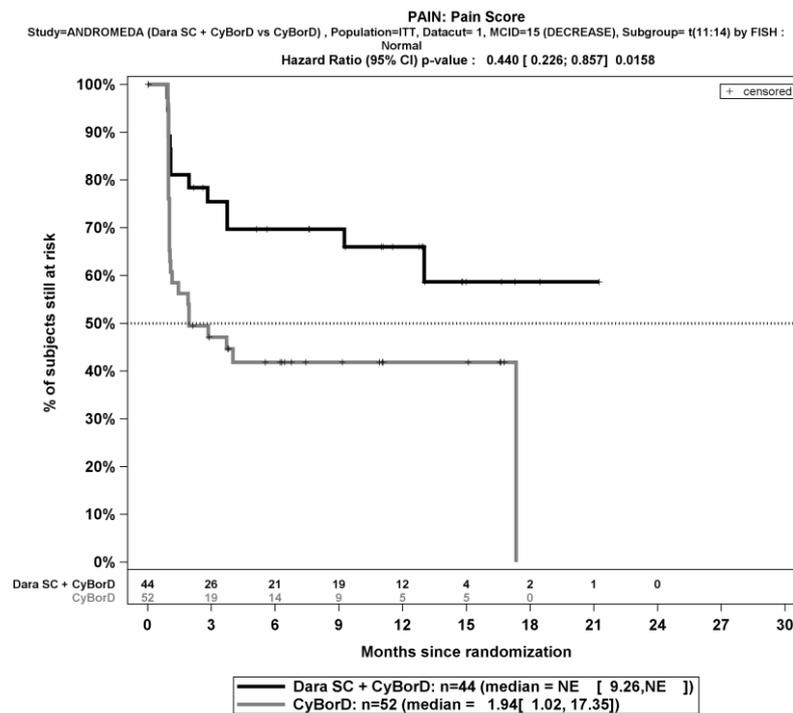
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

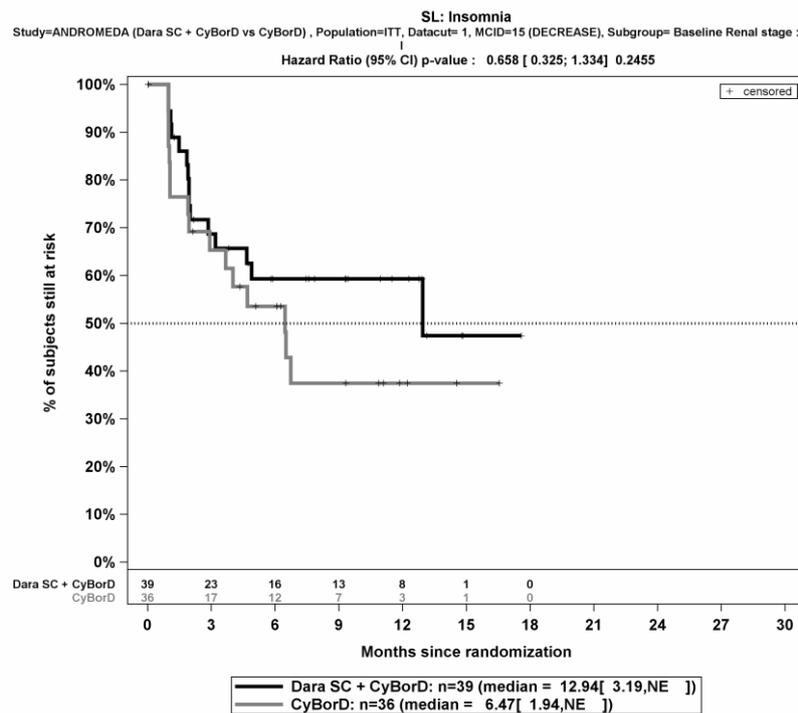
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (FISH), Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

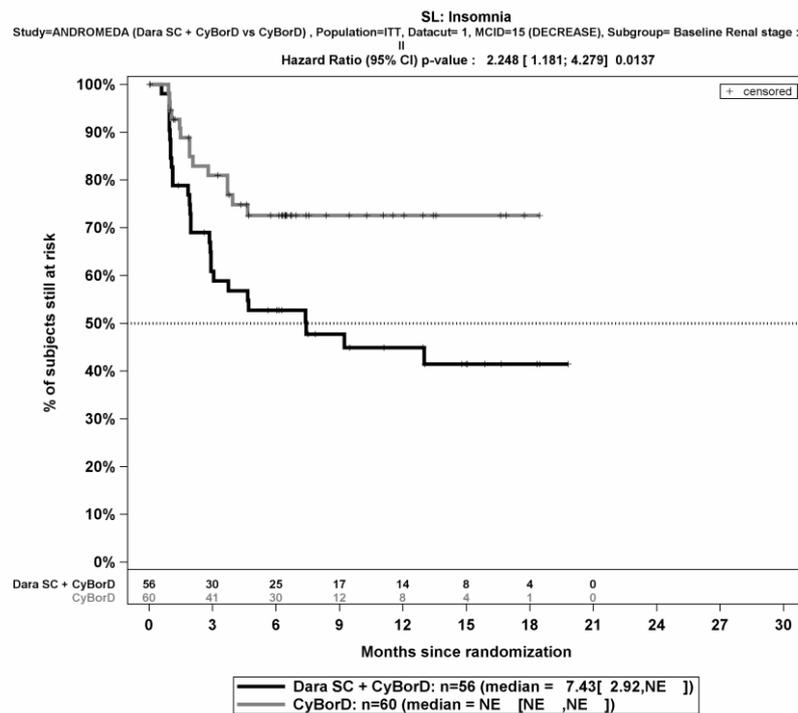
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

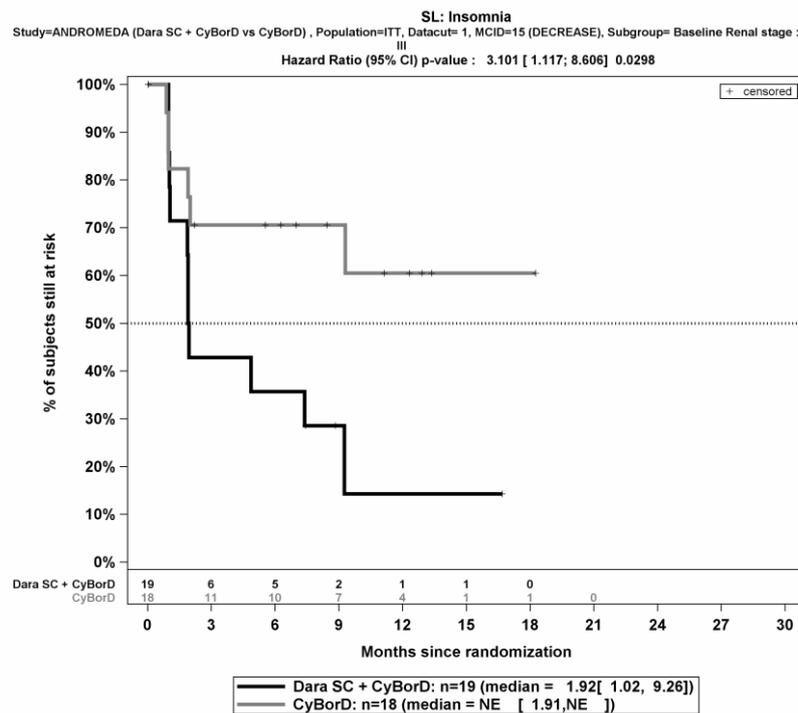
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

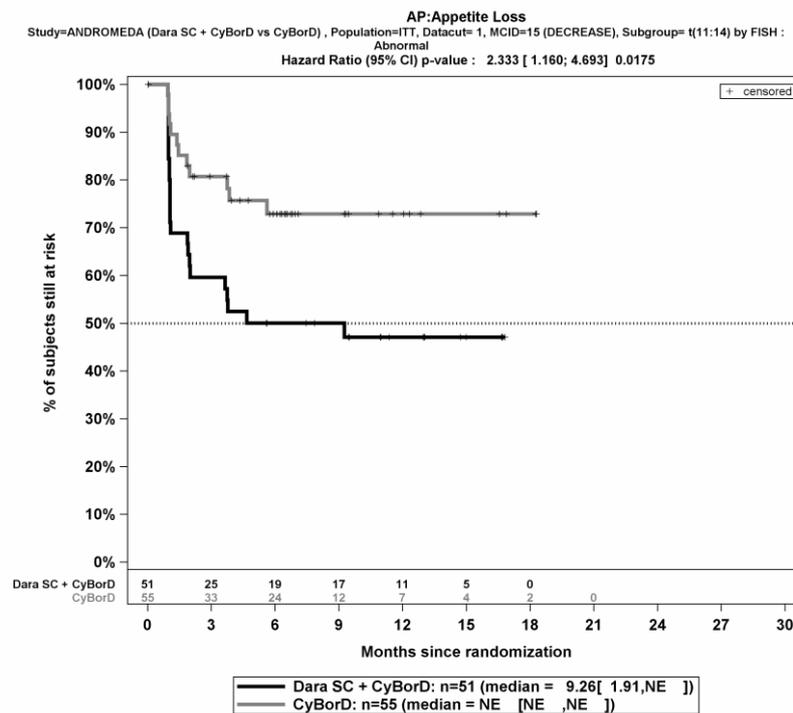
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

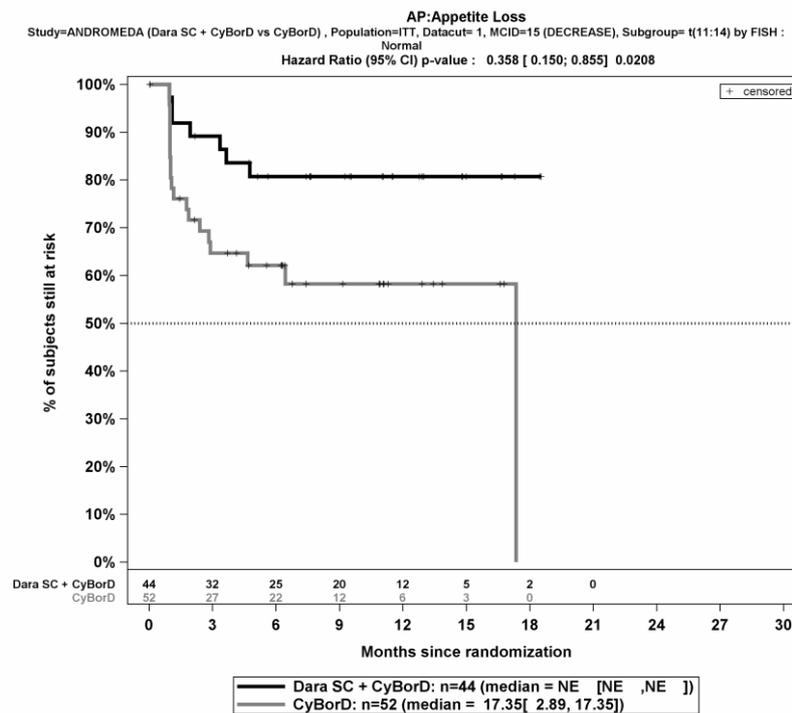
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium III*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY3001 (71).

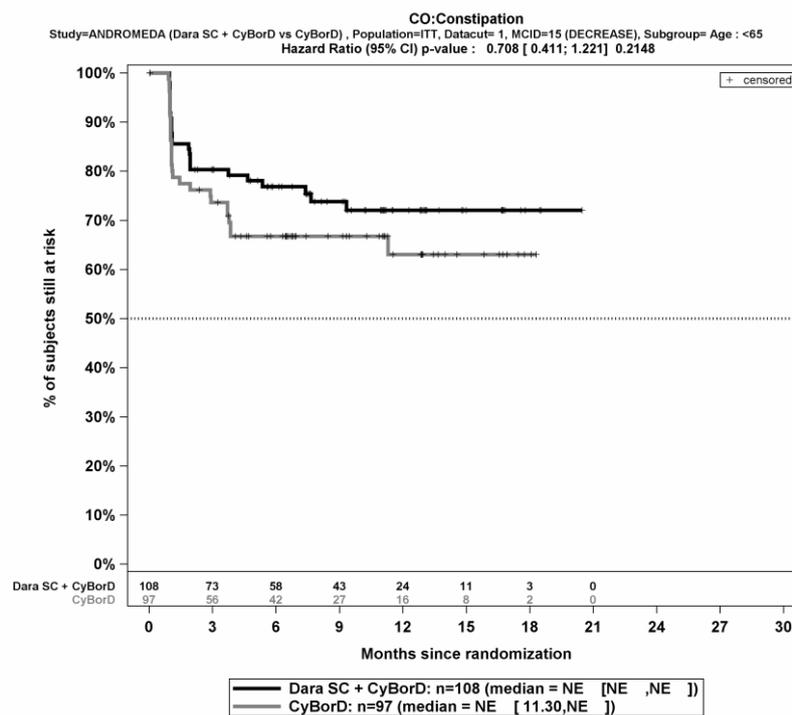
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (FISH), Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

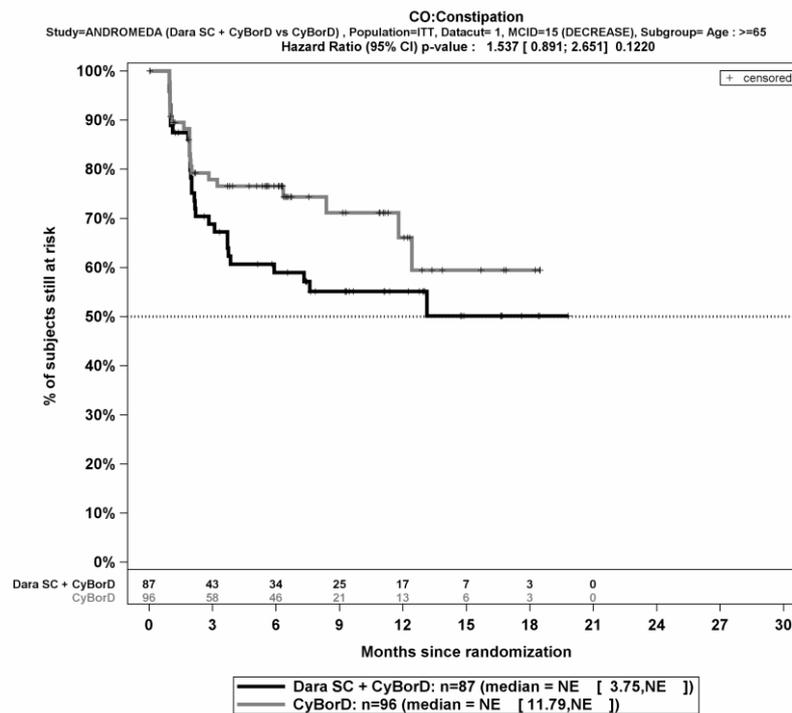
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	NA [7,82; NA]	80/193 (41,5%)	8,21 [4,67; NA]	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2682	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2761	-5,50% [-15,40%; 4,40%] p=0,2735	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0757
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0467								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	10,25 [4,43; NA]	19/62 (30,6%)	NA [6,70; NA]	1,29 [0,62; 2,67] p=0,5007	1,18 [0,73; 1,93] p=0,5013	5,60% [-10,50%; 21,70%] p=0,4973	1,24 [0,68; 2,24] p=0,4892
>=60 ml/min	45/126 (35,7%)	NA [7,66; NA]	61/131 (46,6%)	6,50 [3,29; 12,91]	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0779	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0805	-10,90% [-22,80%; 1,10%] p=0,0753	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0106
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,14 [2,83; 6,54]	103/193 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7219	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7207	1,80% [-8,10%; 11,70%] p=0,7207	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9261

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,70 [2,86; NA]	19/36 (52,8%)	3,81 [1,91; 11,34]	0,94 [0,38; 2,33] p=0,8976	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8969	-1,50% [-24,10%; 21,10%] p=0,8969	0,66 [0,35; 1,26] p=0,2108
Stadium II	41/56 (73,2%)	2,74 [1,22; 4,73]	31/60 (51,7%)	4,76 [3,22; 11,53]	2,56 [1,17; 5,57] p=0,0173	1,42 [1,06; 1,90] p=0,0191	21,50% [4,40%; 38,70%] p=0,0138	1,58 [0,99; 2,53] p=0,0565
Stadium III	8/19 (42,1%)	7,92 [1,02; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,84; 4,67]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,57 [0,23; 1,40] p=0,2203
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; -5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0410								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	41/74 (55,4%)	2,83 [1,91; 5,82]	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0021	0,52 [0,34; 0,81] p=0,0040	-26,40% [-42,40%; -10,40%] p=0,0012	0,36 [0,20; 0,64] p=0,0005
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	9,66 [2,83; NA]	32/74 (43,2%)	4,67 [2,83; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7333

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	13/37 (35,1%)	NA [3,81; NA]	26/45 (57,8%)	3,38 [1,97; 11,63]	0,40 [0,16; 0,97] p=0,0423	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0531	-22,60% [-43,70%; -1,60%] p=0,0354	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0208
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0336								
<60 ml/min	19/69 (27,5%)	21,26 [12,26; 21,26]	35/62 (56,5%)	2,76 [1,84; 3,81]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0008	0,49 [0,31; 0,76] p=0,0014	-28,90% [-45,10%; -12,70%] p=0,0005	0,37 [0,21; 0,67] p=0,0008
>=60 ml/min	52/126 (41,3%)	12,98 [5,68; NA]	64/131 (48,9%)	4,70 [3,71; 9,36]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2228	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2244	-7,60% [-19,70%; 4,50%] p=0,2204	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0743
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/195 (48,2%)	4,60 [2,86; 17,58]	94/193 (48,7%)	3,84 [2,89; 6,50]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9541	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9550	-0,30% [-10,50%; 9,90%] p=0,9551	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9337
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0270								
Liste A	75/147 (51,0%)	3,71 [2,76; 4,86]	66/146 (45,2%)	4,01 [2,89; NA]	1,26 [0,80; 2,00] p=0,3201	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3204	5,80% [-5,60%; 17,20%] p=0,3184	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2838
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,84; NA]	28/47 (59,6%)	3,75 [1,81; 6,50]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0526	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0573	-20,00% [-39,70%; -0,30%] p=0,0467	0,55 [0,31; 0,99] p=0,0454

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0491								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,86; NA]	10/19 (52,6%)	2,89 [1,45; NA]	0,38 [0,10; 1,49] p=0,1642	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1802	-23,20% [-54,40%; 8,00%] p=0,1446	0,41 [0,14; 1,19] p=0,1016
Standardrisiko	74/138 (53,6%)	3,09 [2,17; 4,70]	70/147 (47,6%)	4,67 [3,29; 11,56]	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3118	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3112	6,00% [-5,60%; 17,60%] p=0,3101	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2396
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	6,50 [4,14; NA]	96/193 (49,7%)	4,99 [3,71; 6,47]	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2932	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2956	-5,30% [-15,30%; 4,60%] p=0,2932	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3482
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0210								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [4,70; NA]	62/117 (53,0%)	4,86 [2,86; 6,44]	0,52 [0,31; 0,89] p=0,0166	0,70 [0,52; 0,94] p=0,0190	-16,00% [-28,80%; -3,10%] p=0,0148	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0101
weiblich	46/87 (52,9%)	4,67 [1,97; 12,26]	34/76 (44,7%)	5,82 [2,92; NA]	1,39 [0,75; 2,57] p=0,3014	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3046	8,10% [-7,20%; 23,50%] p=0,2982	1,21 [0,78; 1,88] p=0,4014
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0140								
Mayo-Stadium I	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	23/43 (53,5%)	4,76 [1,94; NA]	0,30 [0,12; 0,72] p=0,0069	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0099	-28,00% [-47,40%; -8,50%] p=0,0048	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0041

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	4,47 [3,71; 6,11]	41/80 (51,2%)	6,28 [3,71; 11,56]	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7368	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7359	2,70% [-13,00%; 18,40%] p=0,7358	1,20 [0,77; 1,84] p=0,4219
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	5,68 [1,91; NA]	32/70 (45,7%)	3,78 [2,23; NA]	1,00 [0,52; 1,95] p=0,9887	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9886	0,10% [-16,30%; 16,50%] p=0,9886	0,92 [0,57; 1,51] p=0,7504
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/195 (43,6%)	12,26 [3,88; NA]	88/193 (45,6%)	4,86 [3,25; 14,88]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6948	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6946	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6951	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5272
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	13,18 [4,14; NA]	36/74 (48,6%)	4,86 [2,83; NA]	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1235	0,73 [0,48; 1,10] p=0,1307	-13,20% [-29,60%; 3,30%] p=0,1174	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1728
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	17,61 [3,75; 17,61]	32/74 (43,2%)	4,70 [1,91; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,79 [0,50; 1,27] p=0,3303
>85 kg	23/37 (62,2%)	2,00 [1,02; 4,67]	20/45 (44,4%)	14,88 [2,89; NA]	2,05 [0,85; 4,99] p=0,1121	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1106	17,70% [-3,60%; 39,00%] p=0,1035	1,89 [1,03; 3,45] p=0,0385

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	7,46 [4,67; NA]	88/193 (45,6%)	6,24 [3,81; 12,22]	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7523	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7540	-1,60% [-11,60%; 8,40%] p=0,7538	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4537
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0216								
ja	83/184 (45,1%)	7,85 [4,67; NA]	81/171 (47,4%)	6,28 [3,78; 12,22]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6700	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6695	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6695	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4222
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,96]	7/22 (31,8%)	4,93 [1,87; NA]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7920	0,86 [0,27; 2,69] p=0,7914	-4,50% [-37,30%; 28,20%] p=0,7855	4,97 [1,18; 21,03] p=0,0292
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie <60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,68; 2,24]; p=0,4892). In der Kategorie ≥ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,41; 0,89]; p=0,0106). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,35; 1,26]; p=0,2108). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,99; 2,53]; p=0,0565). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,23; 1,40]; p=0,2203). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0410. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,20; 0,64]; p=0,0005). In der Kategorie >65 kg bis 85 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,58; 1,47]; p=0,7333). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,23; 0,89]; p=0,0208). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0336. In der Kategorie <60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,21; 0,67]; p=0,0008). In der Kategorie ≥ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,50; 1,03]; p=0,0743). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0270. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,86; 1,67]; p=0,2838). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,31; 0,99]; p=0,0454). 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* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,14; 1,19]; p=0,1016). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,88; 1,69]; p=0,2396). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

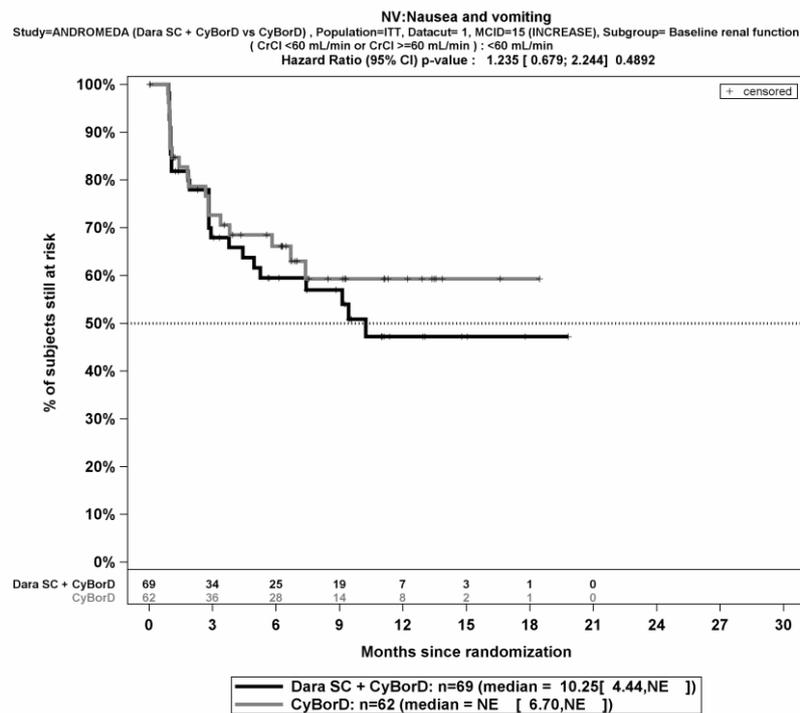
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0210. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,40; 0,88]; p=0,0101). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,78; 1,88]; p=0,4014). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0140. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,18; 0,72]; p=0,0041). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,77; 1,84]; p=0,4219). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,57; 1,51]; p=0,7504). 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* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,41; 1,18]; p=0,1728). In der Kategorie >65 kg bis 85 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,50; 1,27]; p=0,3303). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [1,03; 3,45]; p=0,0385). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0216. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,65; 1,20]; p=0,4222). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,97 [1,18; 21,03]; p=0,0292). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

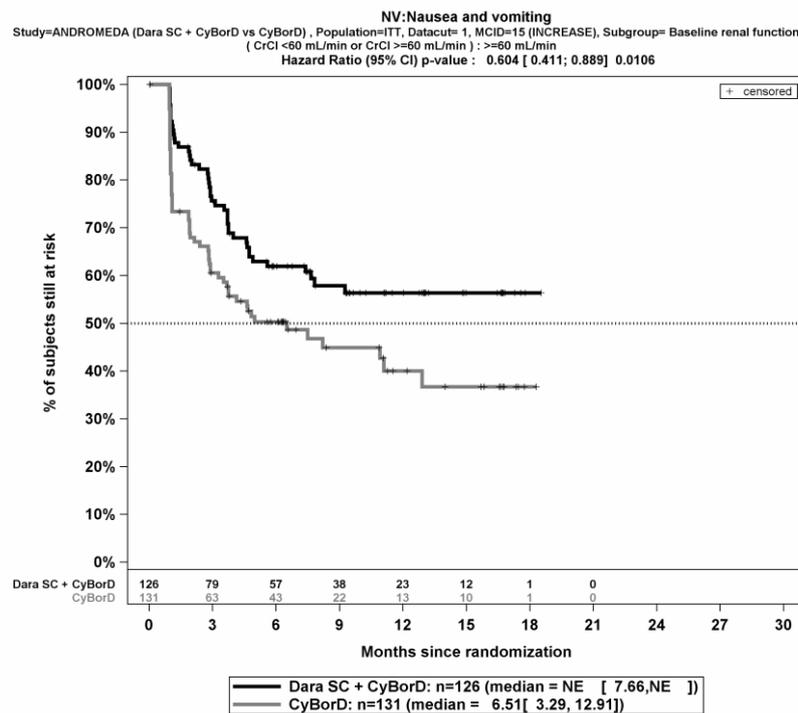
Die Abbildung 4-292, die Abbildung 4-293, die Abbildung 4-294, die Abbildung 4-295, die Abbildung 4-296, die Abbildung 4-297, die Abbildung 4-298, die Abbildung 4-299, die Abbildung 4-300, die Abbildung 4-301, die Abbildung 4-302, die Abbildung 4-303, die Abbildung 4-304, die Abbildung 4-305, die Abbildung 4-306, die Abbildung 4-307, die Abbildung 4-308, die Abbildung 4-309, die Abbildung 4-310, die Abbildung 4-311, die Abbildung 4-312, die Abbildung 4-313, die Abbildung 4-314 und die Abbildung 4-315 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

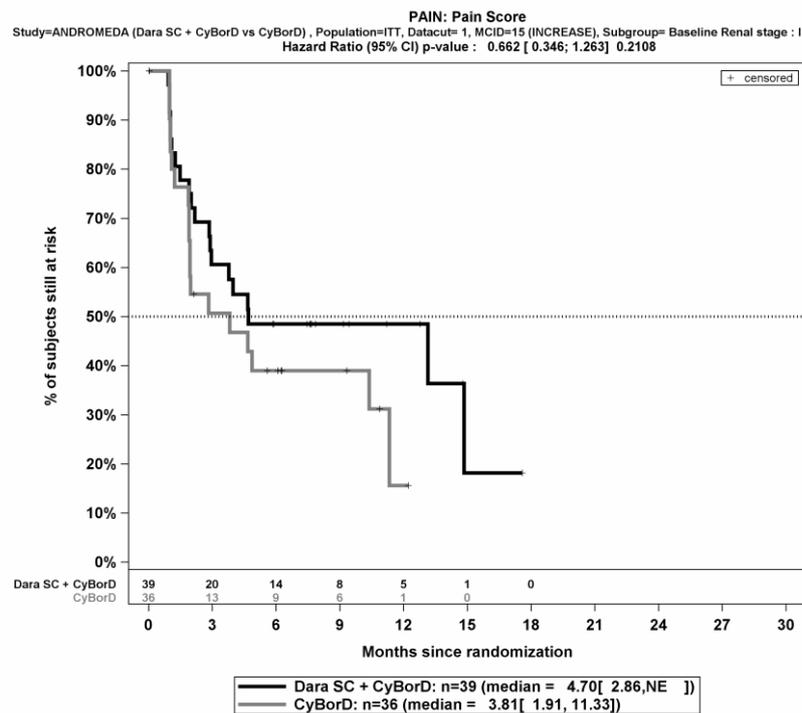
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

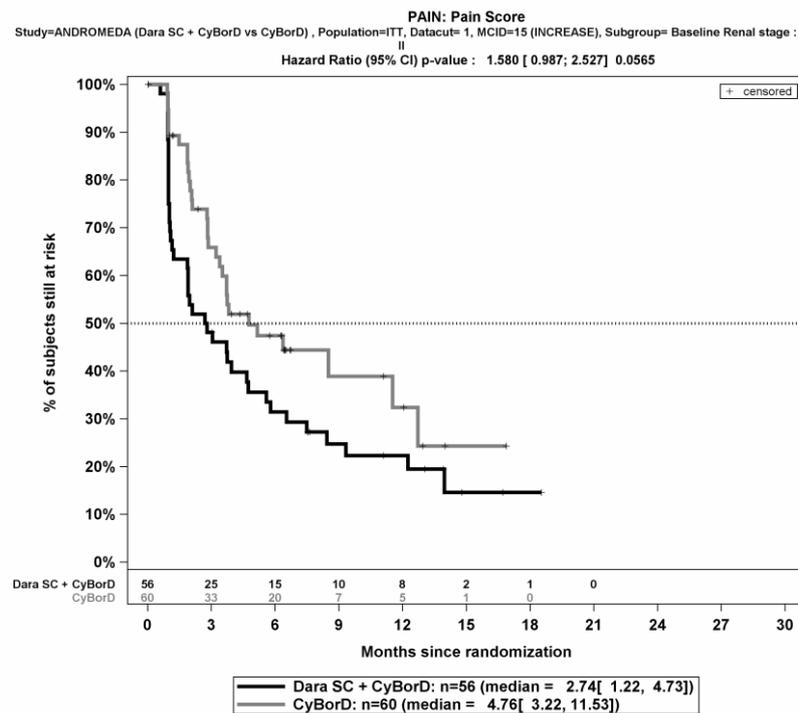
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie ≥ 60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

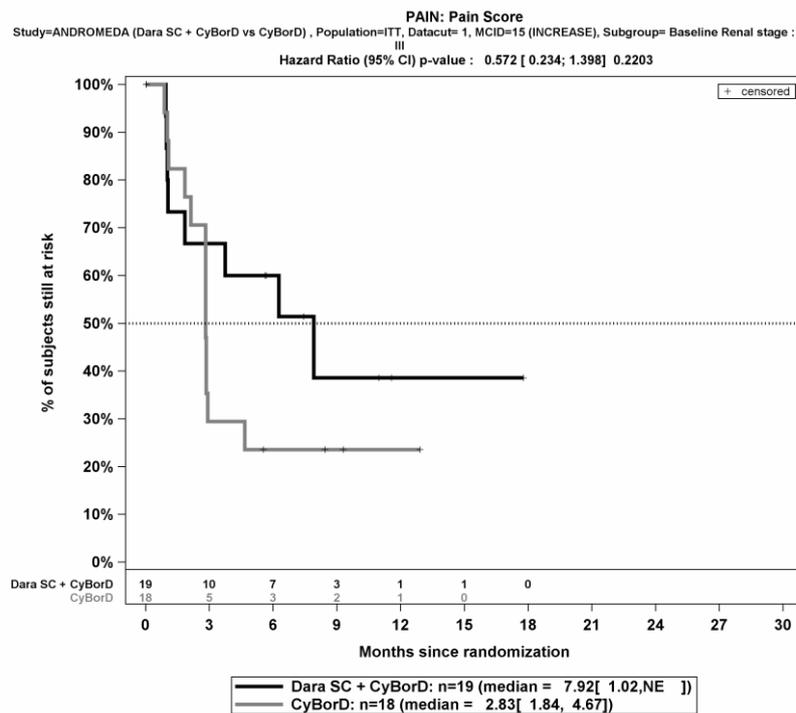
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

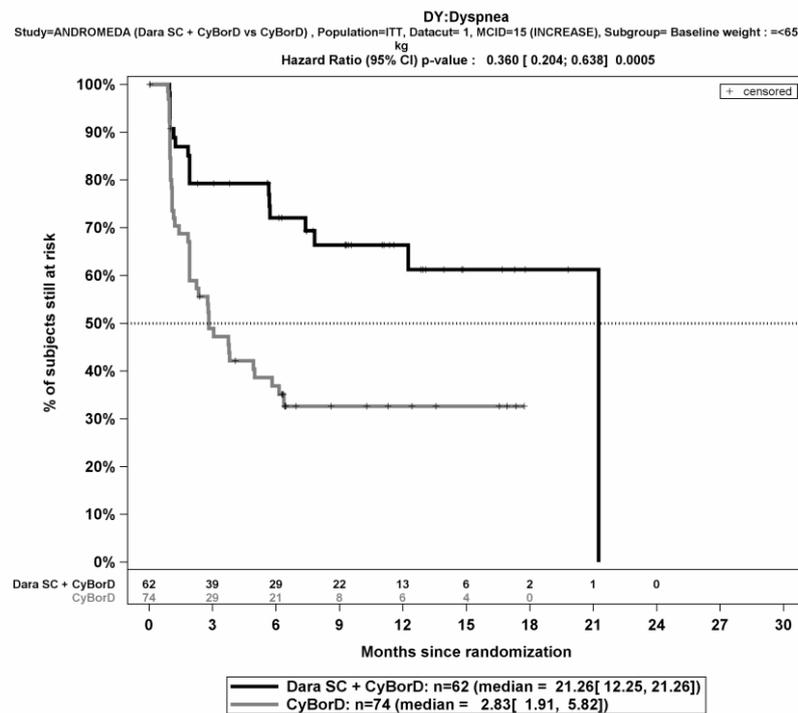
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

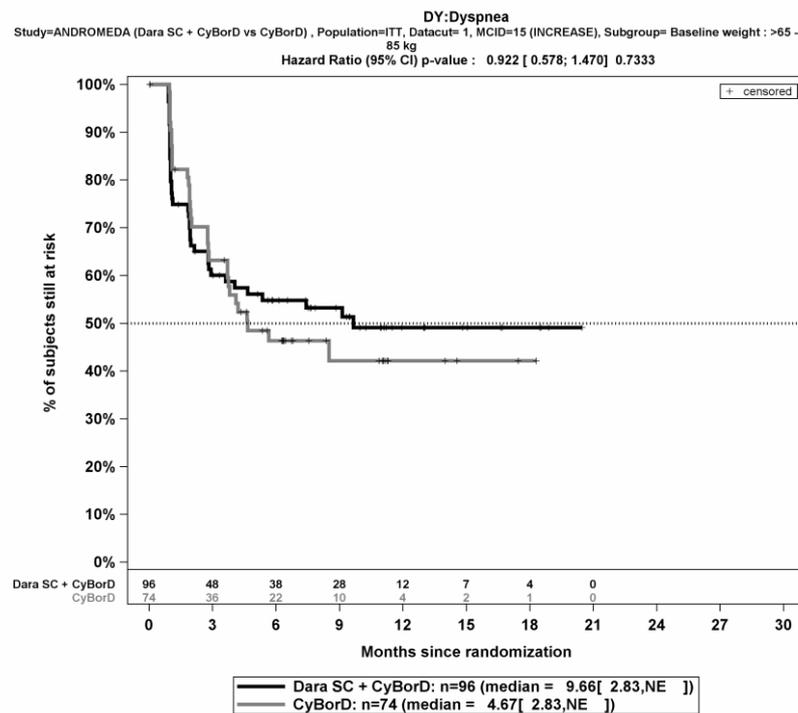
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Stadium III*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

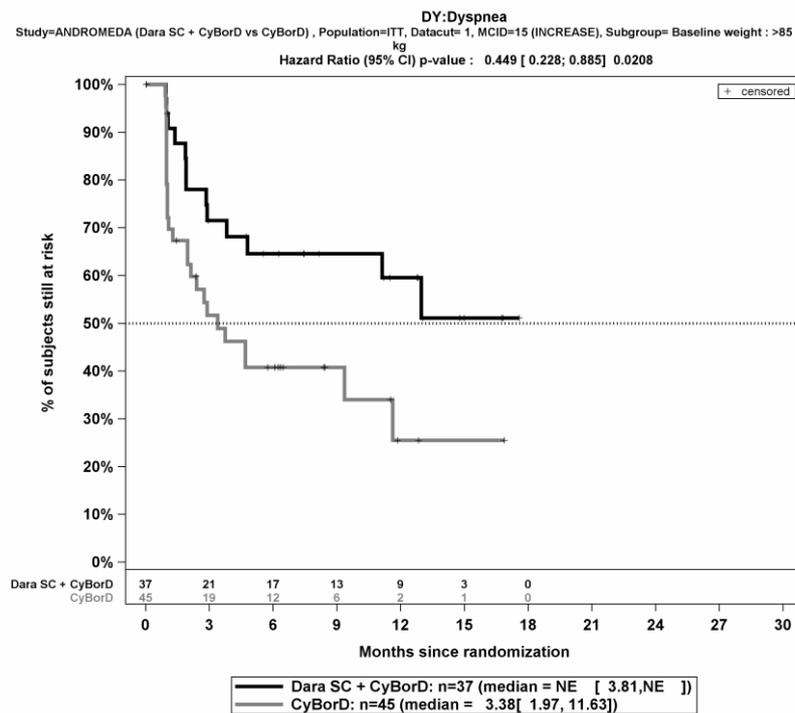
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

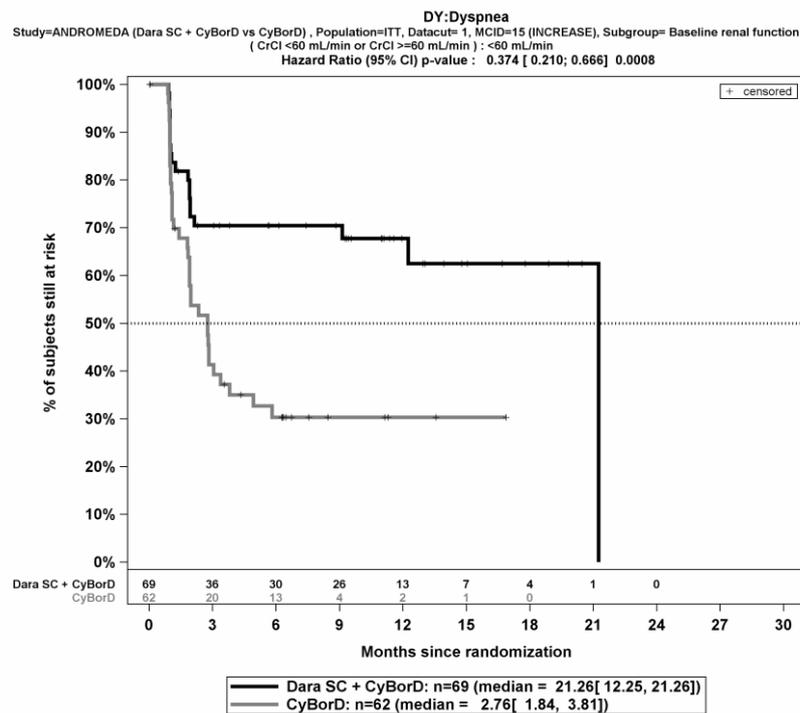
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

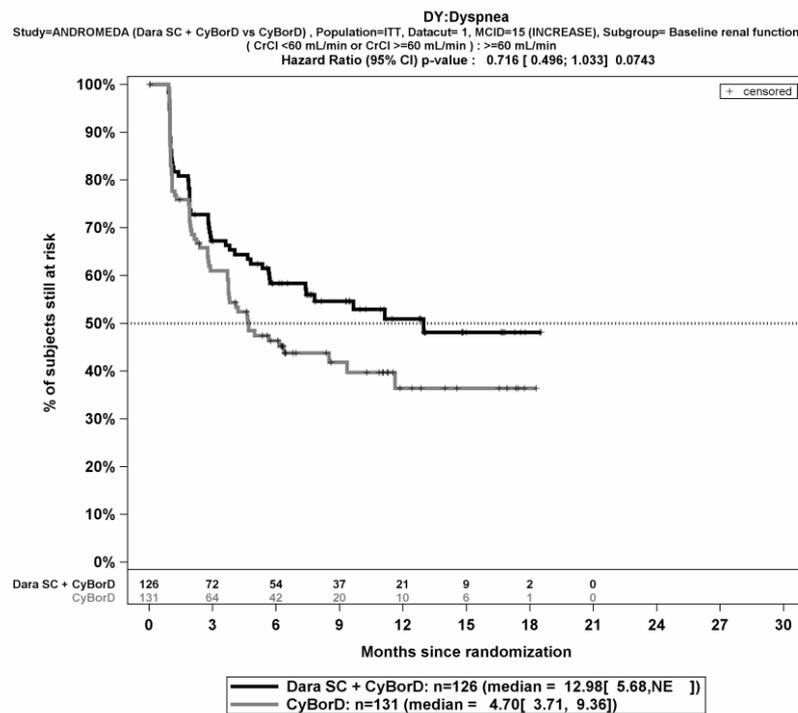
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

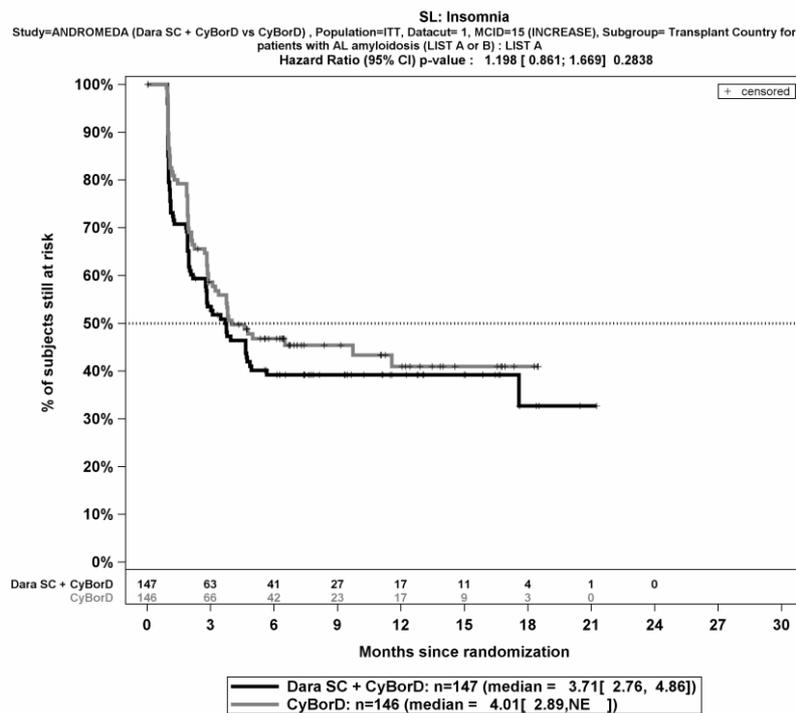
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie *<60 ml/min*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

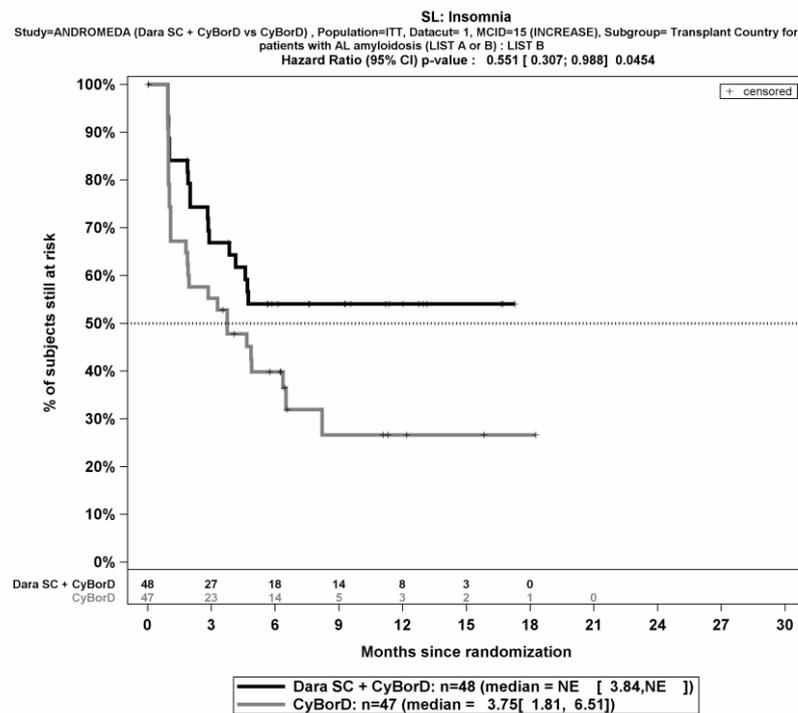
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie ≥ 60 ml/min, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

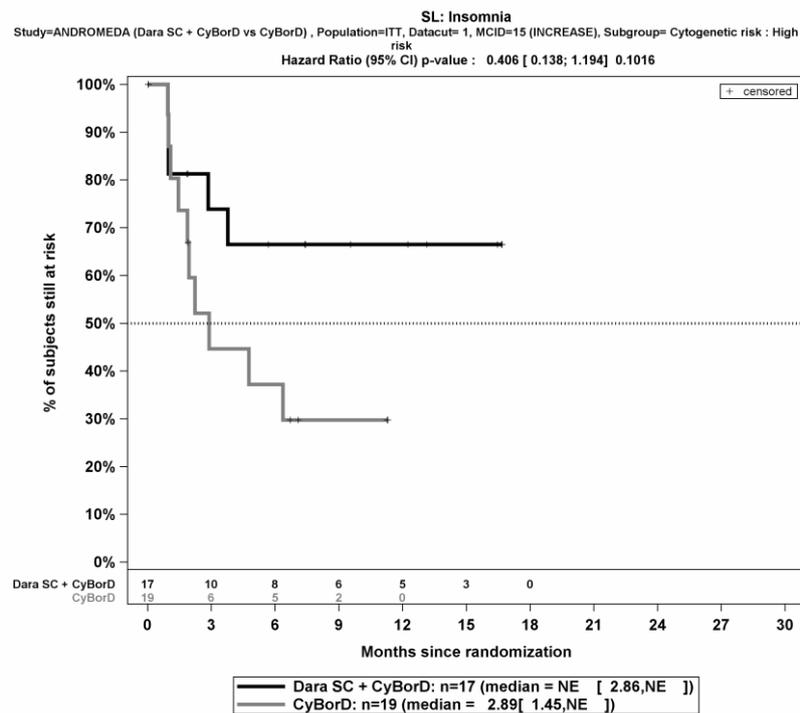
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

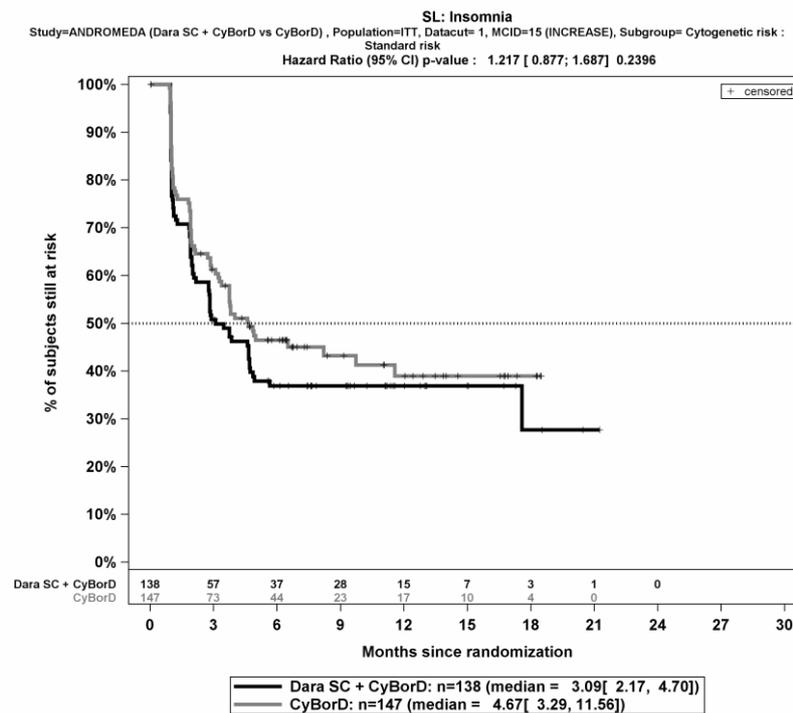
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

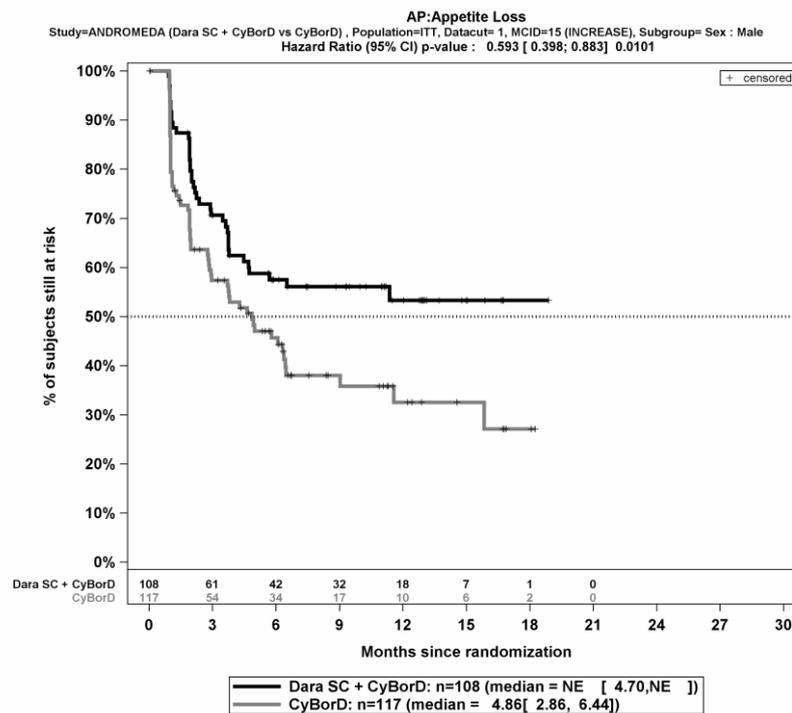
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

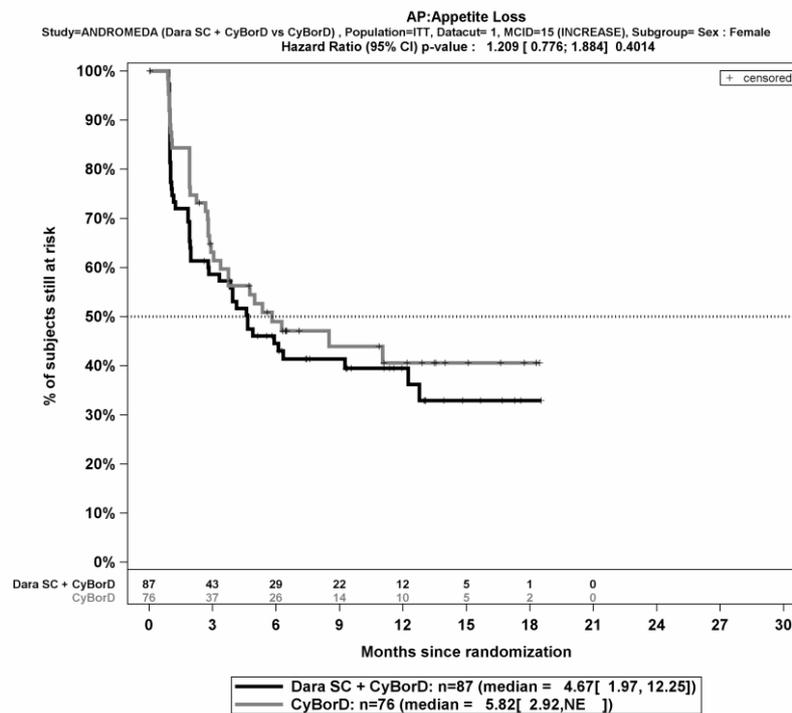
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

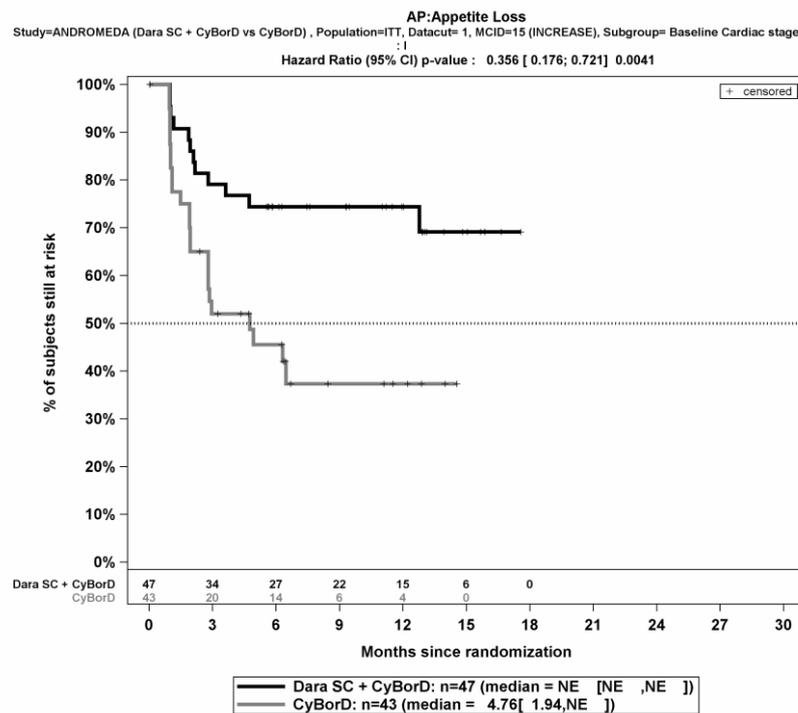
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

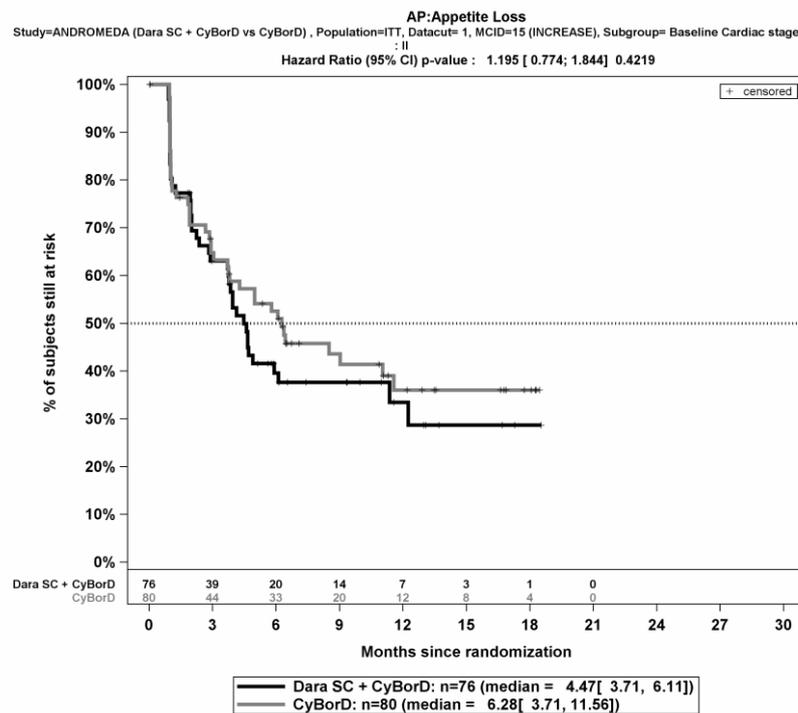
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

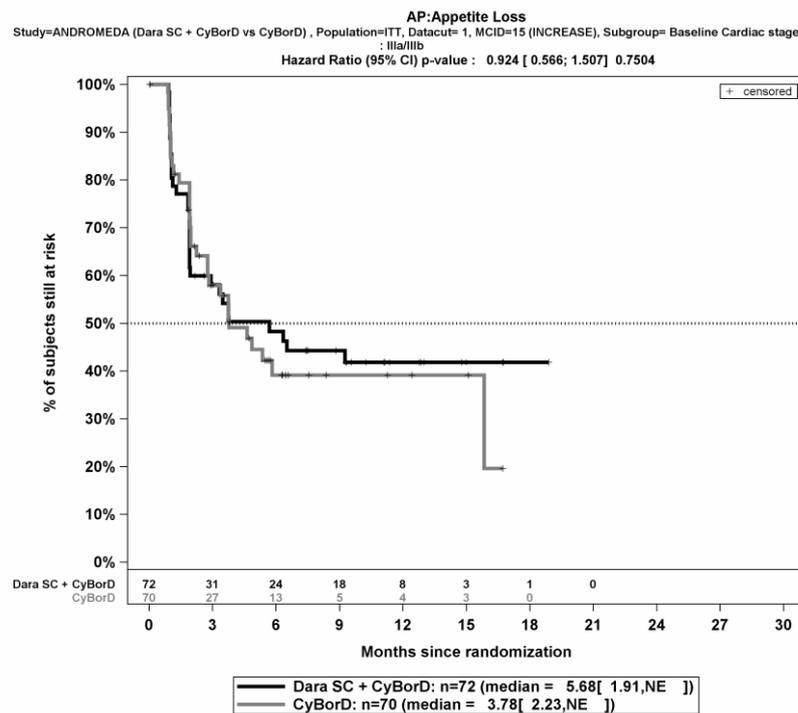
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

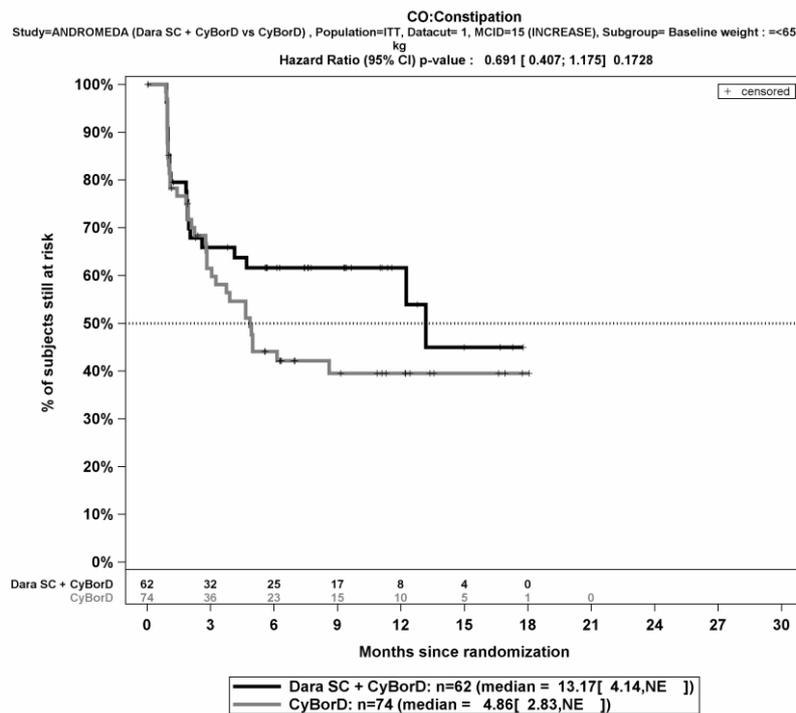
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

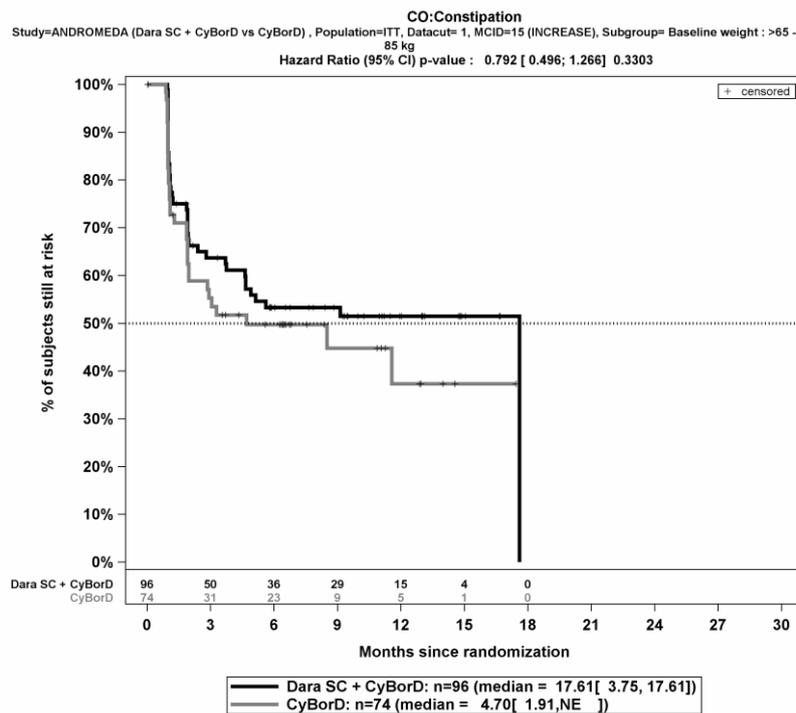
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

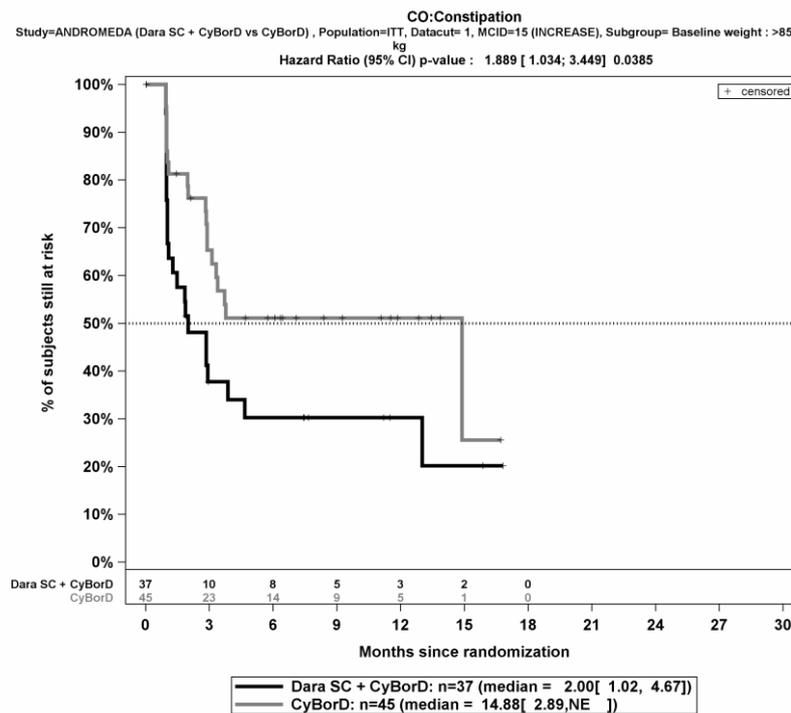
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

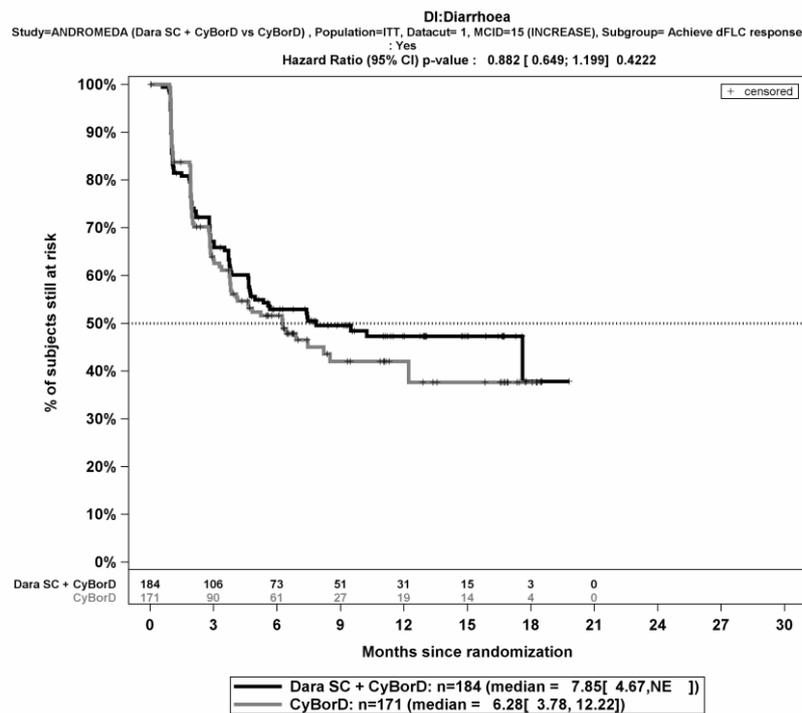
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

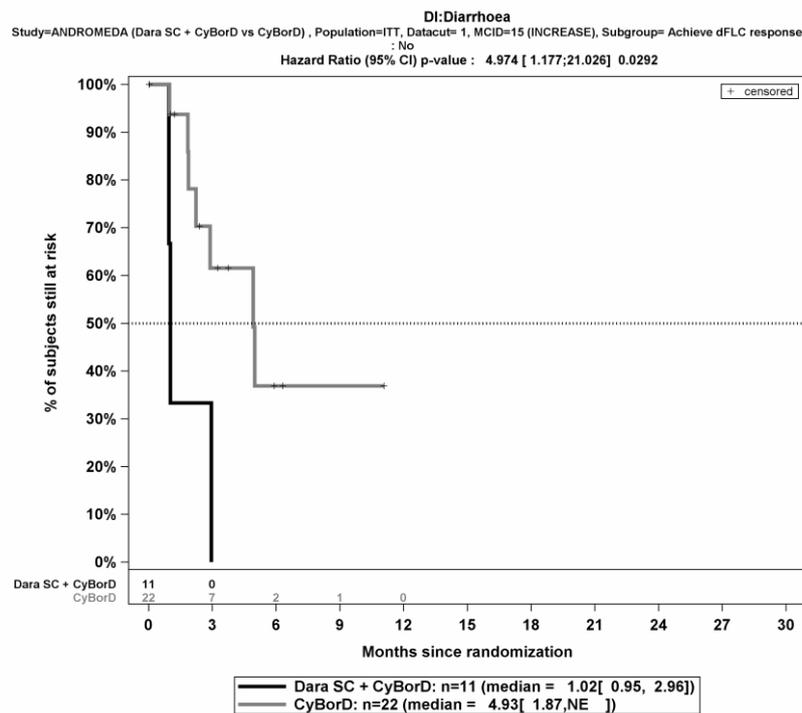
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Kategorie nein, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= MCID 10 PunkteTabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/195 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/193 (30,6%)	17,35 [11,11; NA]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4529	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4526	-3,50% [-12,50%; 5,50%] p=0,4510	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3452
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0207								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	6,44 [1,05; NA]	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0135	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0506	-36,20% [-61,10%; -11,40%] p=0,0043	0,08 [0,01; 0,69] p=0,0212
Standardrisiko	39/138 (28,3%)	NA [14,98; NA]	44/147 (29,9%)	17,35 [11,11; NA]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7567	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7565	-1,70% [-12,20%; 8,90%] p=0,7561	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6777
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0418								
ECOG-PS 0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,72; 3,02] p=0,2893	1,33 [0,78; 2,27] p=0,2940	7,50% [-6,10%; 21,00%] p=0,2809	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3221
ECOG-PS >=1	26/105 (24,8%)	NA [14,98; NA]	43/122 (35,2%)	12,85 [3,98; NA]	0,60 [0,34; 1,08] p=0,0876	0,70 [0,47; 1,06] p=0,0923	-10,50% [-22,30%; 1,30%] p=0,0825	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0529

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,33 [5,55; 13,14]	80/193 (41,5%)	8,44 [4,60; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5350	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5367	3,10% [-6,80%; 13,10%] p=0,5367	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0055								
männlich	51/108 (47,2%)	7,39 [4,63; 15,87]	41/117 (35,0%)	11,79 [8,38; NA]	1,66 [0,97; 2,83] p=0,0640	1,35 [0,98; 1,85] p=0,0653	12,20% [-0,60%; 25,00%] p=0,0618	1,35 [0,89; 2,03] p=0,1571
weiblich	36/87 (41,4%)	11,40 [5,52; NA]	39/76 (51,3%)	3,32 [1,91; 6,70]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2056	0,81 [0,58; 1,12] p=0,2045	-9,90% [-25,20%; 5,30%] p=0,2024	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0135
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0394								
anomal	30/51 (58,8%)	5,62 [2,99; 9,36]	20/55 (36,4%)	NA [2,76; NA]	2,50 [1,14; 5,47] p=0,0213	1,62 [1,06; 2,46] p=0,0242	22,50% [3,90%; 41,00%] p=0,0176	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1885
normal	17/44 (38,6%)	13,14 [3,75; NA]	26/52 (50,0%)	3,75 [1,91; 16,59]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2671	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2730	-11,40% [-31,20%; 8,40%] p=0,2604	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1046
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0319								
ECOG-PS 0	49/90 (54,4%)	4,70 [2,79; 12,91]	28/71 (39,4%)	11,27 [4,67; NA]	1,83 [0,98; 3,45] p=0,0592	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0667	15,00% [-0,30%; 30,30%] p=0,0551	1,37 [0,86; 2,19] p=0,1809

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS >=1	38/105 (36,2%)	11,40 [7,39; 20,47]	52/122 (42,6%)	8,38 [2,89; NA]	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3243	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3267	-6,40% [-19,10%; 6,30%] p=0,3211	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0570

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0207. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,08 [0,01; 0,69]; p=0,0212). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,59; 1,41]; p=0,6777). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

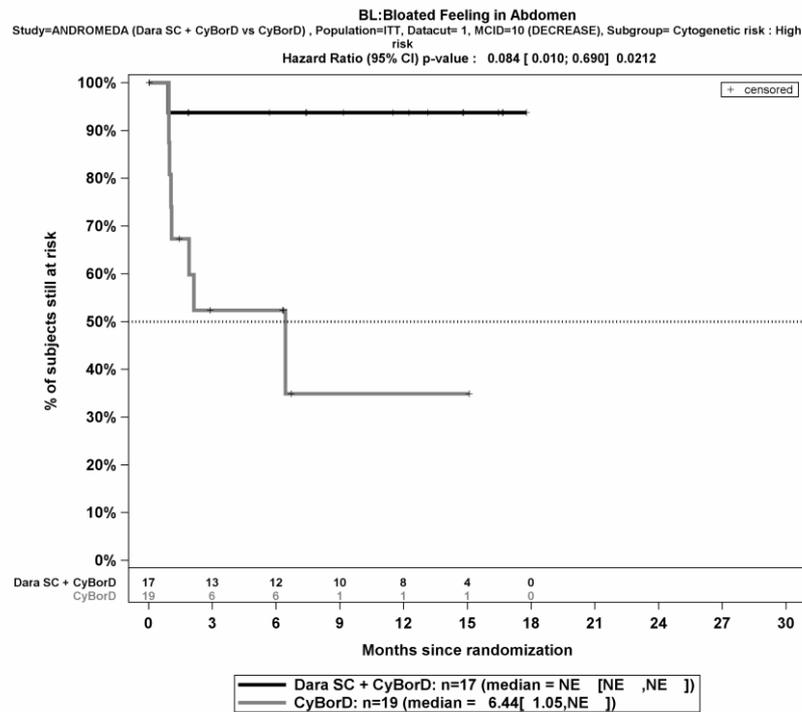
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0418. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,74; 2,54]; p=0,3221). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,38; 1,01]; p=0,0529). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0055. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,89; 2,03]; p=0,1571). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,35; 0,89]; p=0,0135). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0394. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,47 [0,83; 2,59]; p=0,1885). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,32; 1,11]; p=0,1046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0319. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,86; 2,19]; p=0,1809). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,43; 1,01]; p=0,0570). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

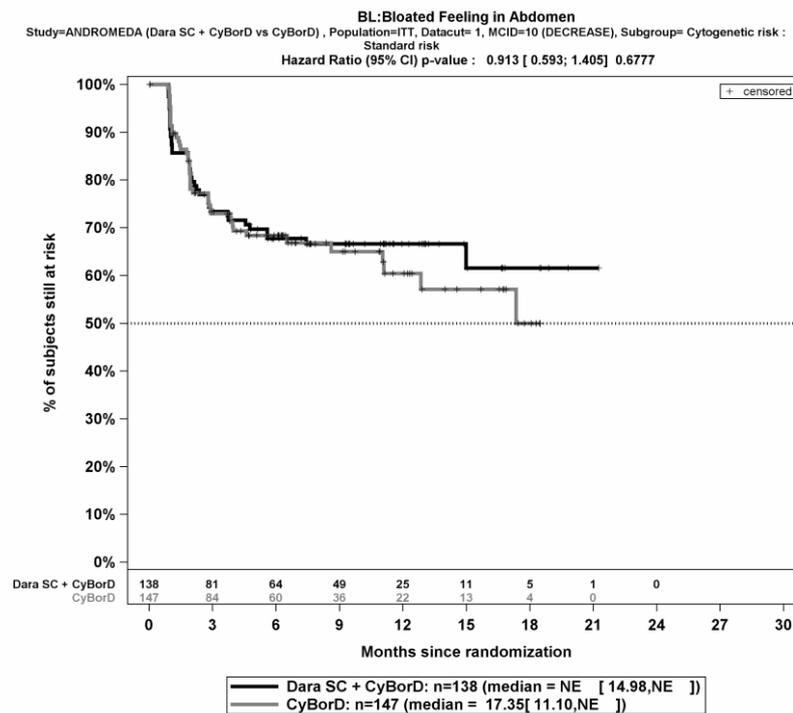
Die Abbildung 4-316, die Abbildung 4-317, die Abbildung 4-318, die Abbildung 4-319, die Abbildung 4-320, die Abbildung 4-321, die Abbildung 4-322, die Abbildung 4-323, die Abbildung 4-324 und die Abbildung 4-325 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

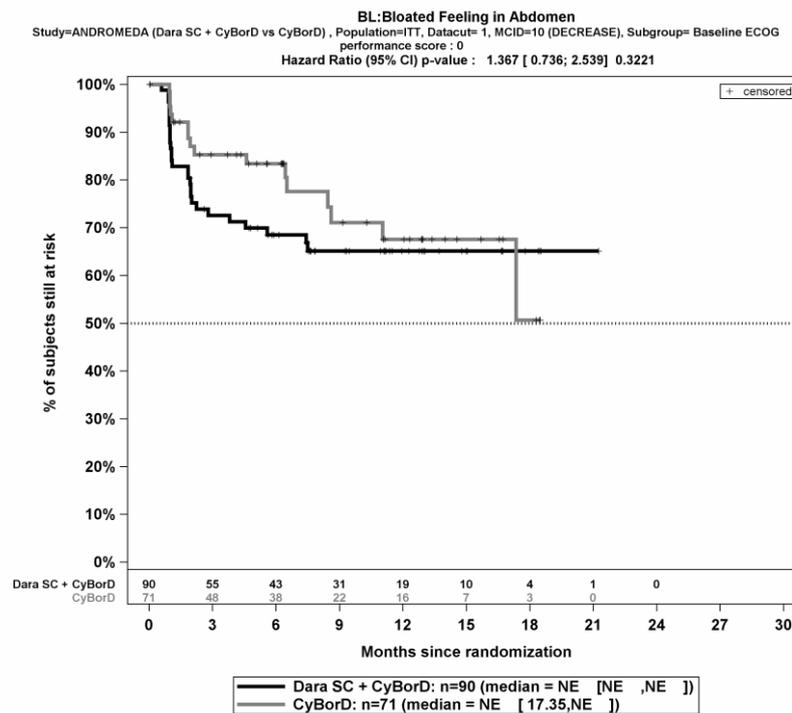
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

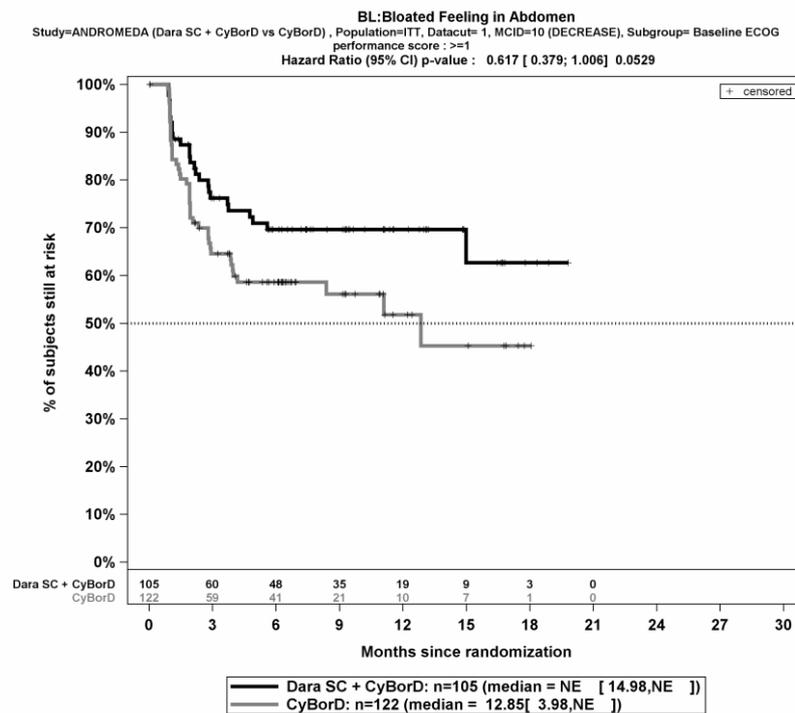
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

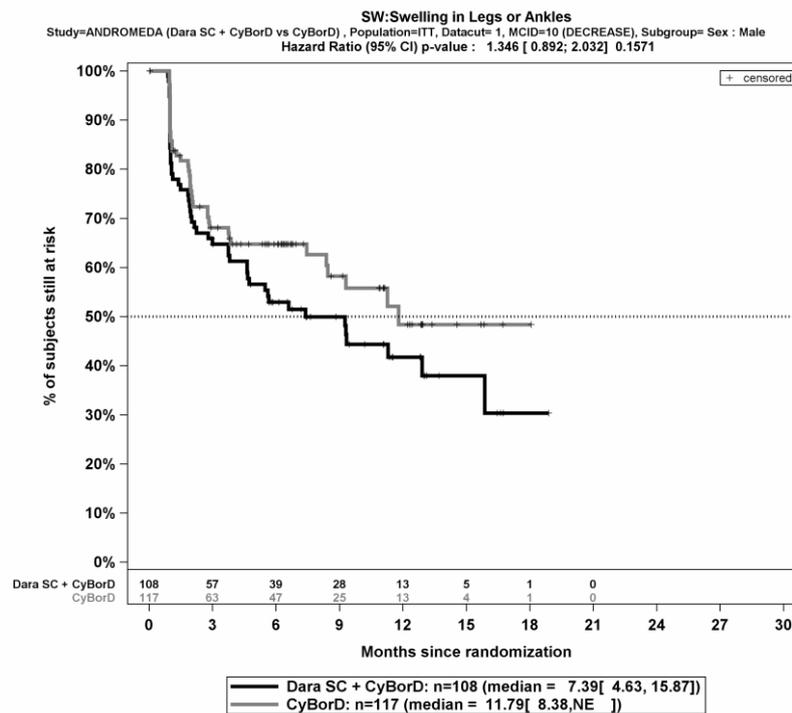
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

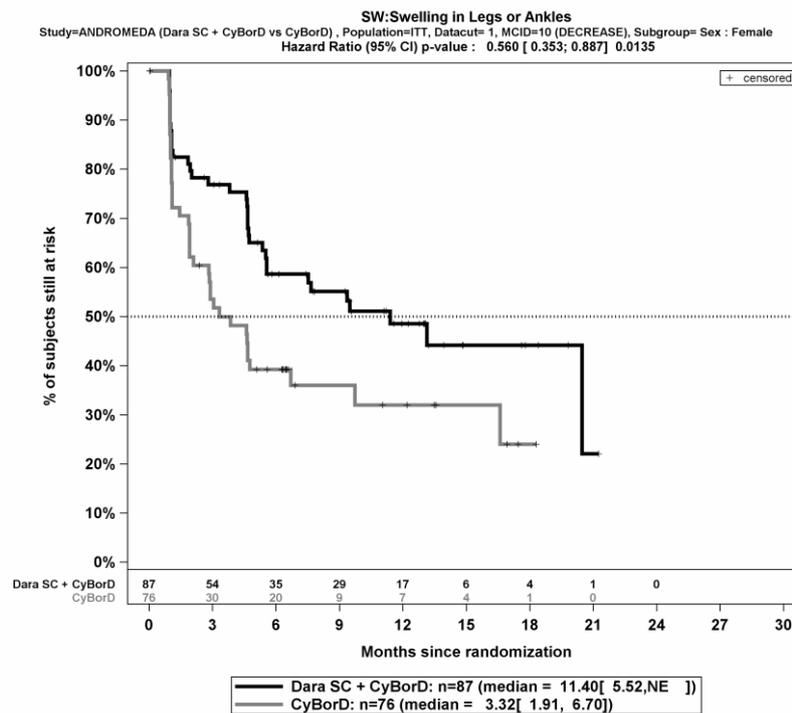
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS \geq 1*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

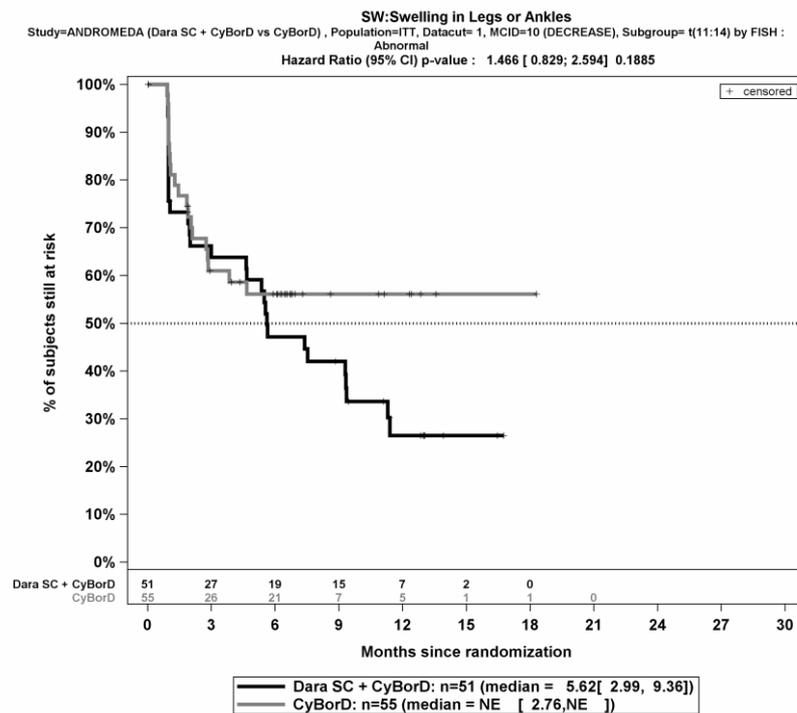
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

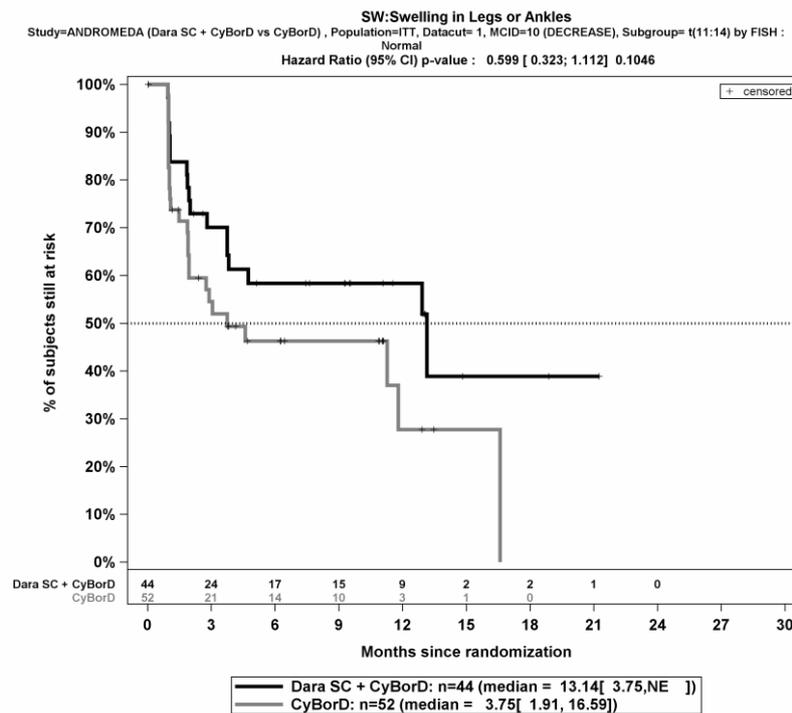
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

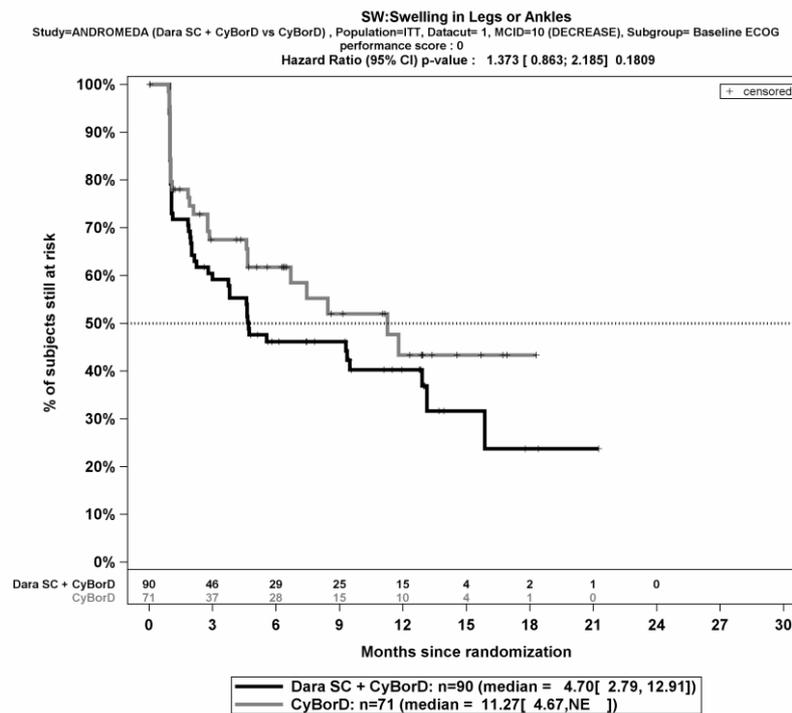
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (FISH), Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

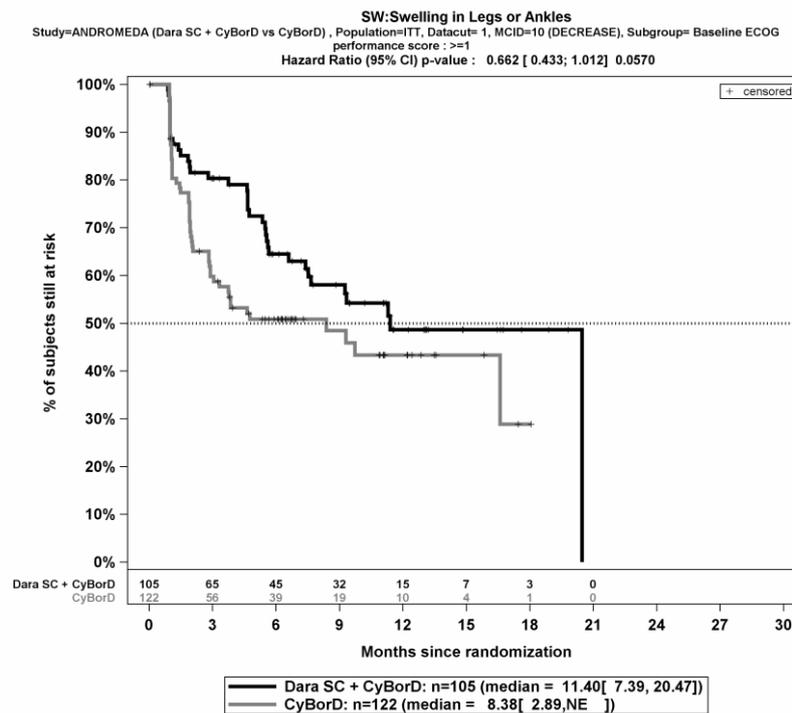
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (FISH), Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS \geq 1*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= MCID 10 PunkteTabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	98/195 (50,3%)	3,78 [2,23; 7,59]	115/193 (59,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0730	0,85 [0,71; 1,01] p=0,0730	-9,00% [-18,80%; 0,80%] p=0,0711	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1415
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0334								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [4,67; NA]	28/43 (65,1%)	1,91 [1,08; 3,81]	0,30 [0,13; 0,72] p=0,0064	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0086	-28,90% [-48,70%; -9,20%] p=0,0041	0,38 [0,21; 0,70] p=0,0018
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	3,75 [1,94; 9,66]	46/80 (57,5%)	3,06 [2,83; 4,73]	0,82 [0,44; 1,54] p=0,5424	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5423	-4,90% [-20,50%; 10,70%] p=0,5408	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8659
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	41/72 (56,9%)	1,91 [1,12; 3,88]	41/70 (58,6%)	2,23 [1,22; 3,75]	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8450	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8444	-1,60% [-17,90%; 14,60%] p=0,8444	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7603
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0475								
ja	95/184 (51,6%)	3,94 [2,83; 9,66]	104/171 (60,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0818	0,85 [0,71; 1,02] p=0,0818	-9,20% [-19,50%; 1,10%] p=0,0798	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0537

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,04]	11/22 (50,0%)	2,83 [1,84; 4,01]	0,38 [0,08; 1,80] p=0,2201	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2586	-22,70% [-56,30%; 10,90%] p=0,1850	4,40 [1,09; 17,77] p=0,0374
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0296								
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	4,67 [2,86; NA]	50/71 (70,4%)	1,94 [1,87; 3,75]	0,40 [0,21; 0,77] p=0,0061	0,69 [0,54; 0,90] p=0,0058	-21,50% [-36,30%; -6,70%] p=0,0044	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0027
ECOG-PS >=1	54/105 (51,4%)	2,86 [1,87; 7,46]	65/122 (53,3%)	2,89 [2,00; 4,01]	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7813	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7811	-1,90% [-14,90%; 11,20%] p=0,7808	1,01 [0,71; 1,46] p=0,9394

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

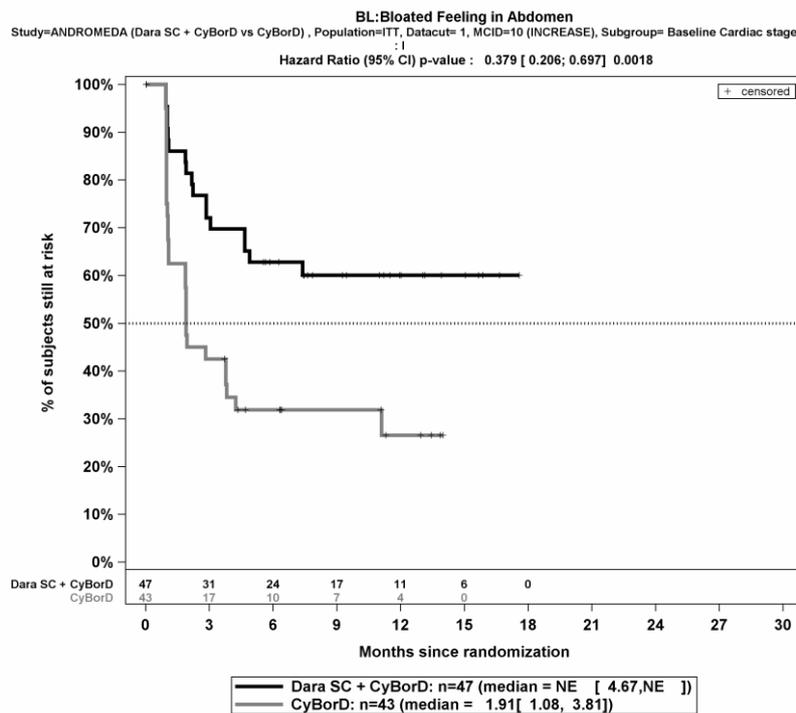
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0334. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,21; 0,70]; p=0,0018). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,63; 1,47]; p=0,8659). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,61; 1,44]; p=0,7603). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,57; 1,00]; p=0,0537). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,40 [1,09; 17,77]; p=0,0374). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0296. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,36; 0,81]; p=0,0027). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,71; 1,46]; p=0,9394). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

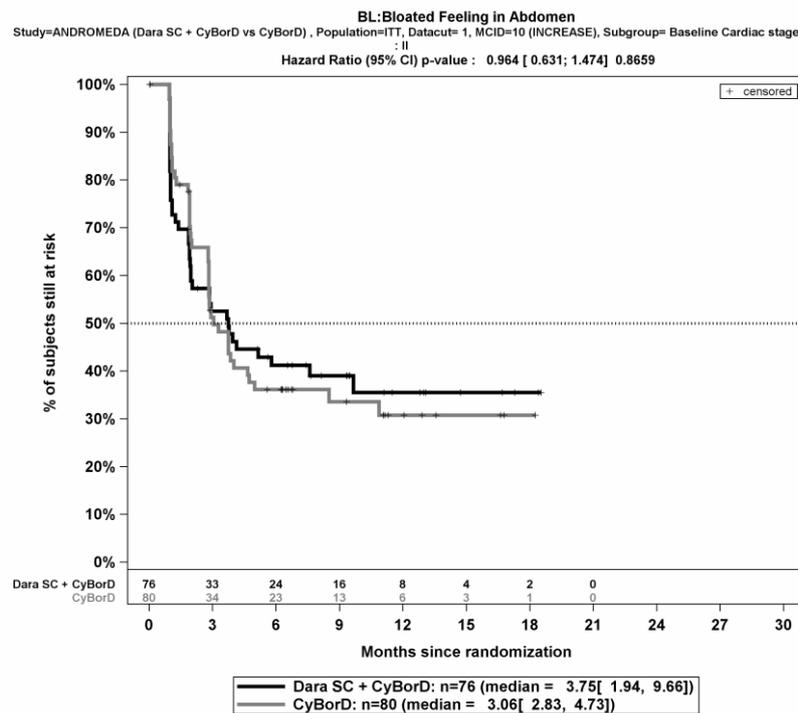
Die Abbildung 4-326, die Abbildung 4-327, die Abbildung 4-328, die Abbildung 4-329, die Abbildung 4-330, die Abbildung 4-331 und die Abbildung 4-332 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

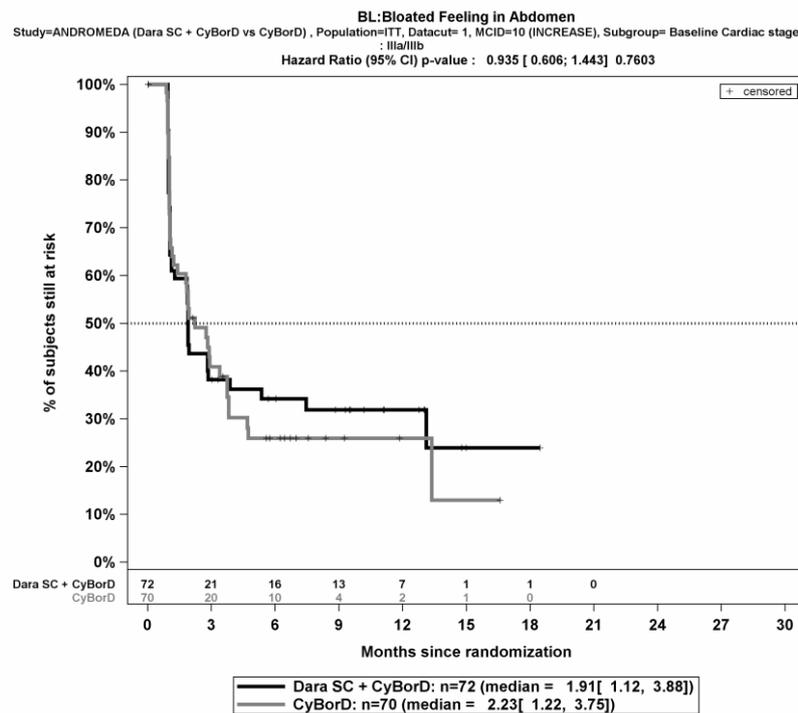
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

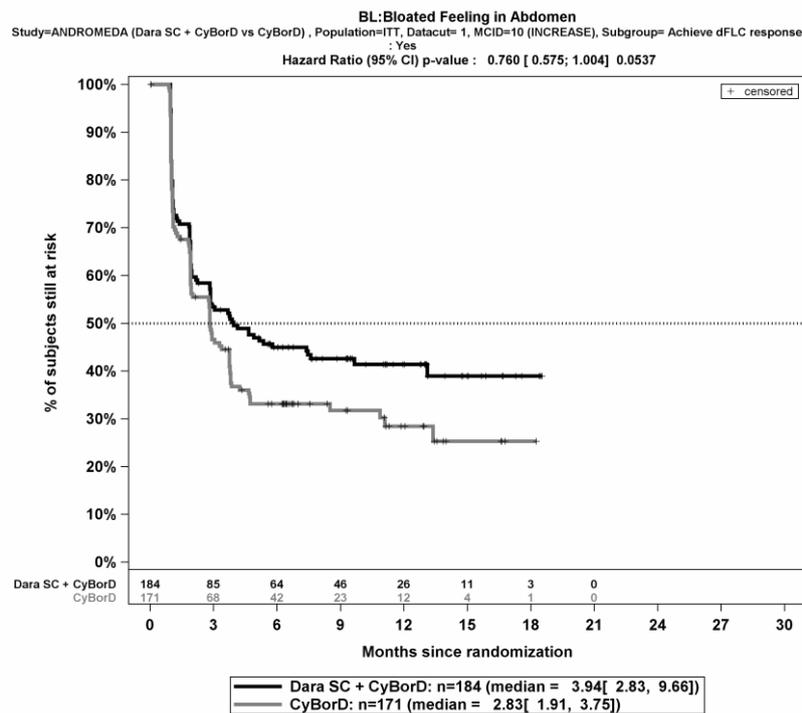
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

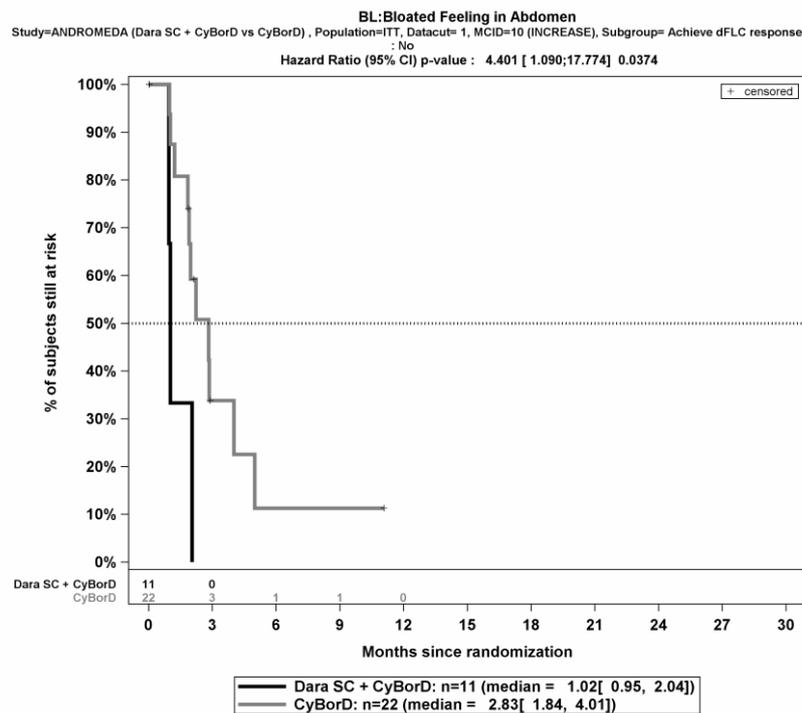
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

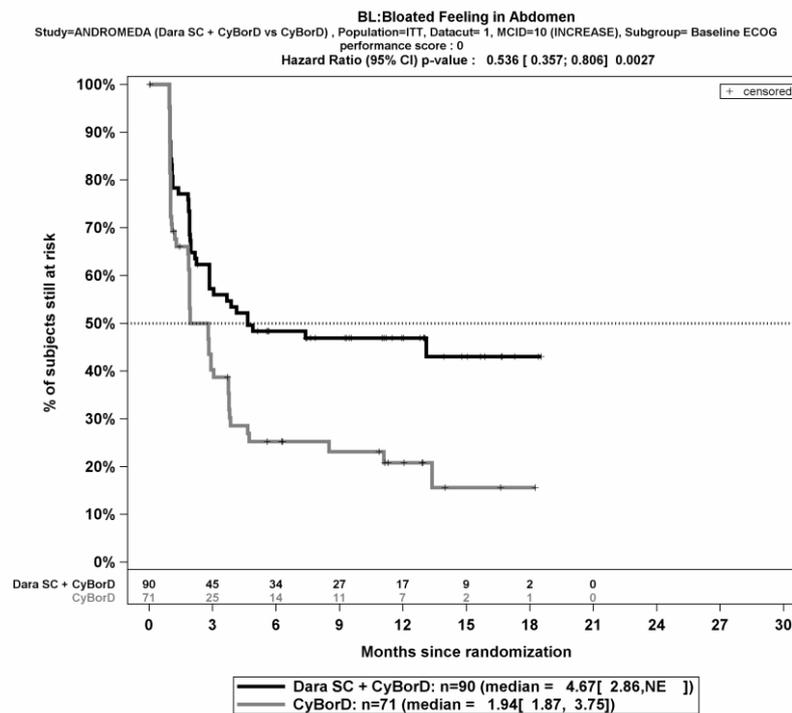
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

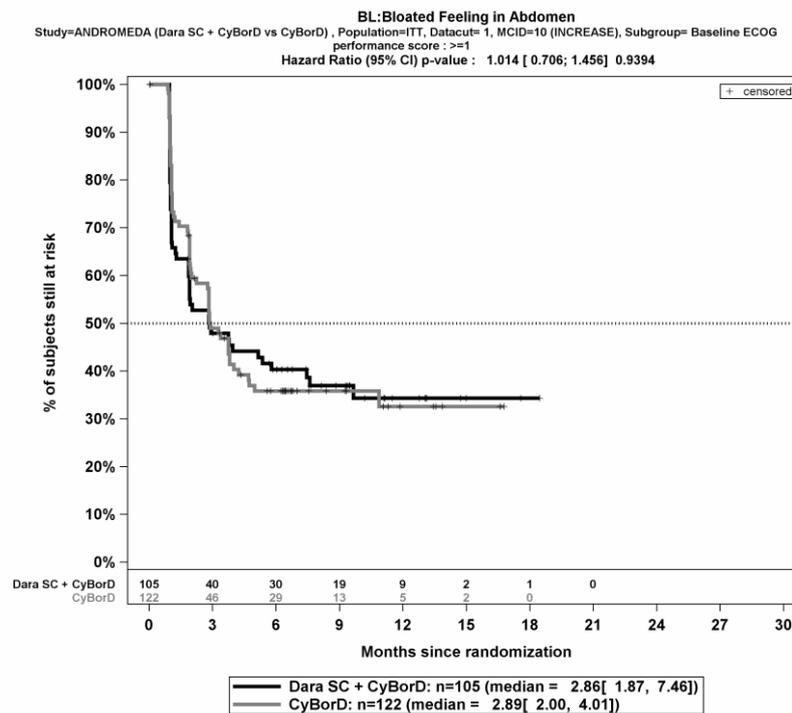
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS \geq 1, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/195 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/193 (30,6%)	17,35 [11,11; NA]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4529	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4526	-3,50% [-12,50%; 5,50%] p=0,4510	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3452
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0207								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	6,44 [1,05; NA]	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0135	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0506	-36,20% [-61,10%; -11,40%] p=0,0043	0,08 [0,01; 0,69] p=0,0212
Standardrisiko	39/138 (28,3%)	NA [14,98; NA]	44/147 (29,9%)	17,35 [11,11; NA]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7567	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7565	-1,70% [-12,20%; 8,90%] p=0,7561	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6777
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0418								
ECOG-PS 0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,72; 3,02] p=0,2893	1,33 [0,78; 2,27] p=0,2940	7,50% [-6,10%; 21,00%] p=0,2809	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3221
ECOG-PS >=1	26/105 (24,8%)	NA [14,98; NA]	43/122 (35,2%)	12,85 [3,98; NA]	0,60 [0,34; 1,08] p=0,0876	0,70 [0,47; 1,06] p=0,0923	-10,50% [-22,30%; 1,30%] p=0,0825	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0529

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,33 [5,55; 13,14]	80/193 (41,5%)	8,44 [4,60; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5350	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5367	3,10% [-6,80%; 13,10%] p=0,5367	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0055								
männlich	51/108 (47,2%)	7,39 [4,63; 15,87]	41/117 (35,0%)	11,79 [8,38; NA]	1,66 [0,97; 2,83] p=0,0640	1,35 [0,98; 1,85] p=0,0653	12,20% [-0,60%; 25,00%] p=0,0618	1,35 [0,89; 2,03] p=0,1571
weiblich	36/87 (41,4%)	11,40 [5,52; NA]	39/76 (51,3%)	3,32 [1,91; 6,70]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2056	0,81 [0,58; 1,12] p=0,2045	-9,90% [-25,20%; 5,30%] p=0,2024	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0135
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0394								
anomal	30/51 (58,8%)	5,62 [2,99; 9,36]	20/55 (36,4%)	NA [2,76; NA]	2,50 [1,14; 5,47] p=0,0213	1,62 [1,06; 2,46] p=0,0242	22,50% [3,90%; 41,00%] p=0,0176	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1885
normal	17/44 (38,6%)	13,14 [3,75; NA]	26/52 (50,0%)	3,75 [1,91; 16,59]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2671	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2730	-11,40% [-31,20%; 8,40%] p=0,2604	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1046
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0319								
ECOG-PS 0	49/90 (54,4%)	4,70 [2,79; 12,91]	28/71 (39,4%)	11,27 [4,67; NA]	1,83 [0,98; 3,45] p=0,0592	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0667	15,00% [-0,30%; 30,30%] p=0,0551	1,37 [0,86; 2,19] p=0,1809

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS >=1	38/105 (36,2%)	11,40 [7,39; 20,47]	52/122 (42,6%)	8,38 [2,89; NA]	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3243	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3267	-6,40% [-19,10%; 6,30%] p=0,3211	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0570

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0207. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,08 [0,01; 0,69]; p=0,0212). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,59; 1,41]; p=0,6777). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

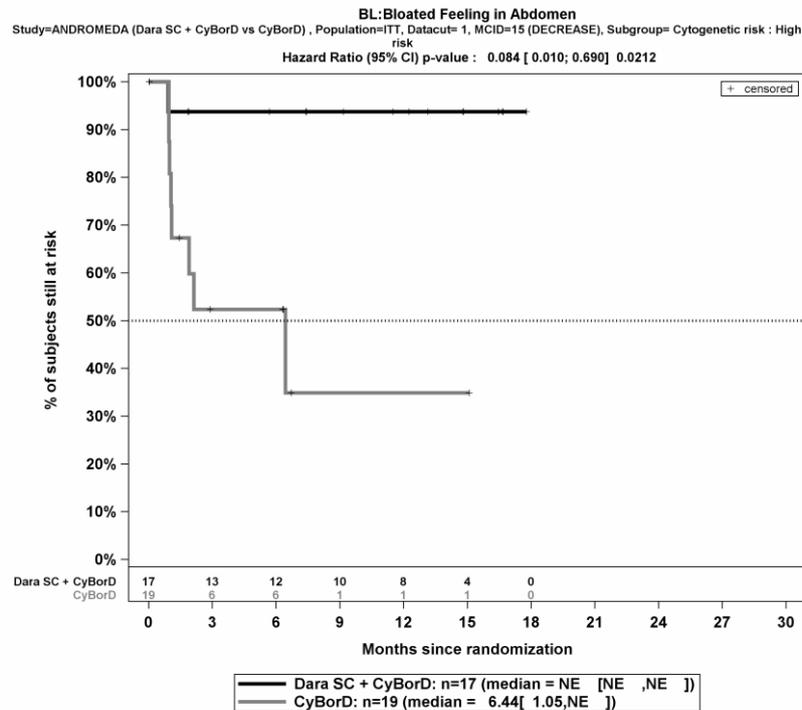
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0418. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,74; 2,54]; p=0,3221). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,38; 1,01]; p=0,0529). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0055. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,89; 2,03]; p=0,1571). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,35; 0,89]; p=0,0135). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0394. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,47 [0,83; 2,59]; p=0,1885). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,32; 1,11]; p=0,1046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0319. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,86; 2,19]; p=0,1809). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,43; 1,01]; p=0,0570). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

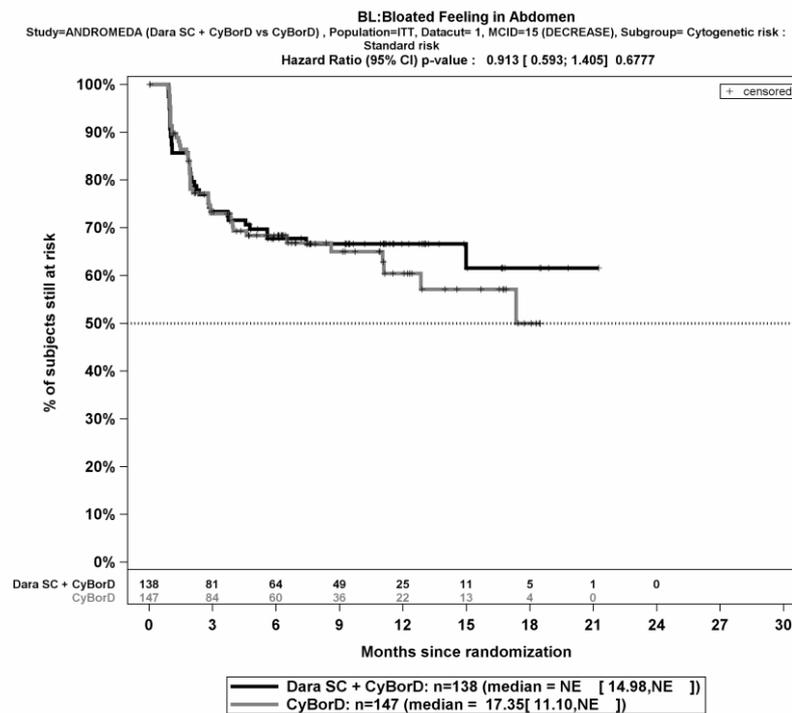
Die Abbildung 4-333, die Abbildung 4-334, die Abbildung 4-335, die Abbildung 4-336, die Abbildung 4-337, die Abbildung 4-338, die Abbildung 4-339, die Abbildung 4-340, die Abbildung 4-341 und die Abbildung 4-342 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

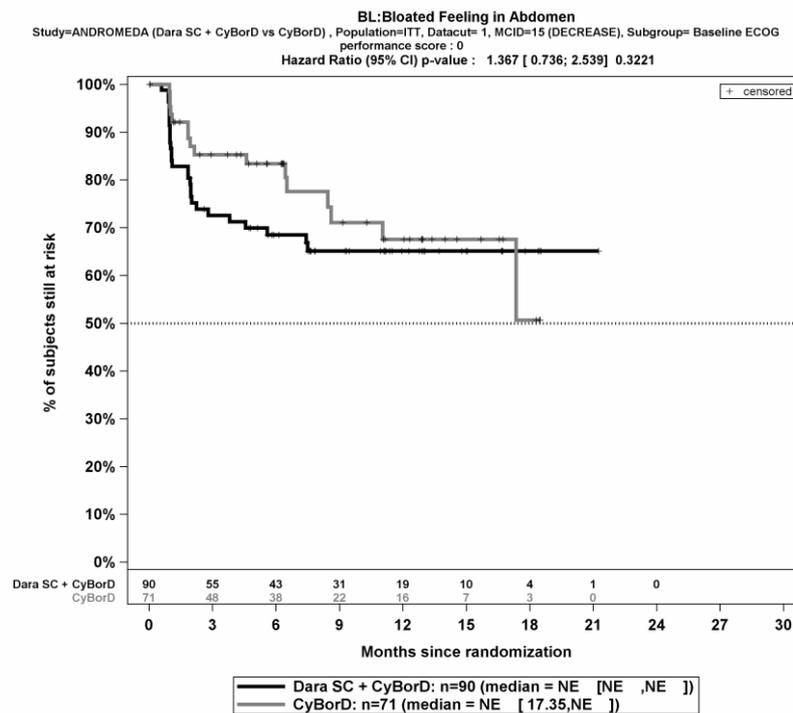
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

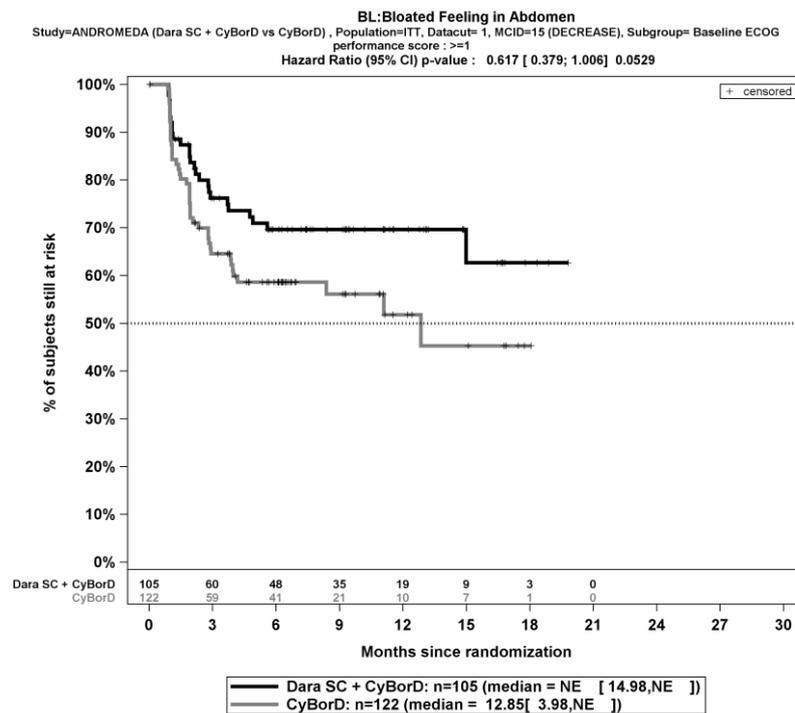
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

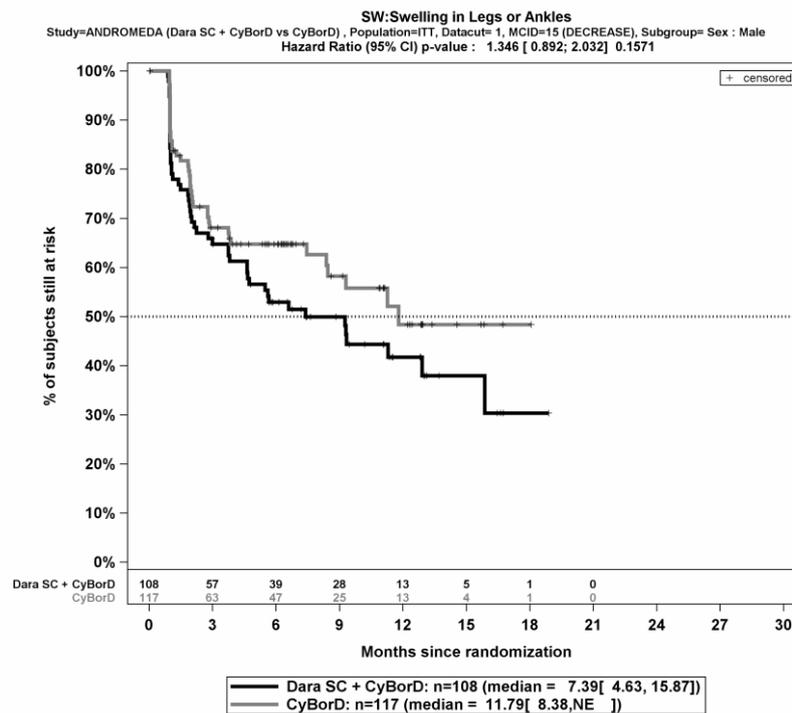
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS 0*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

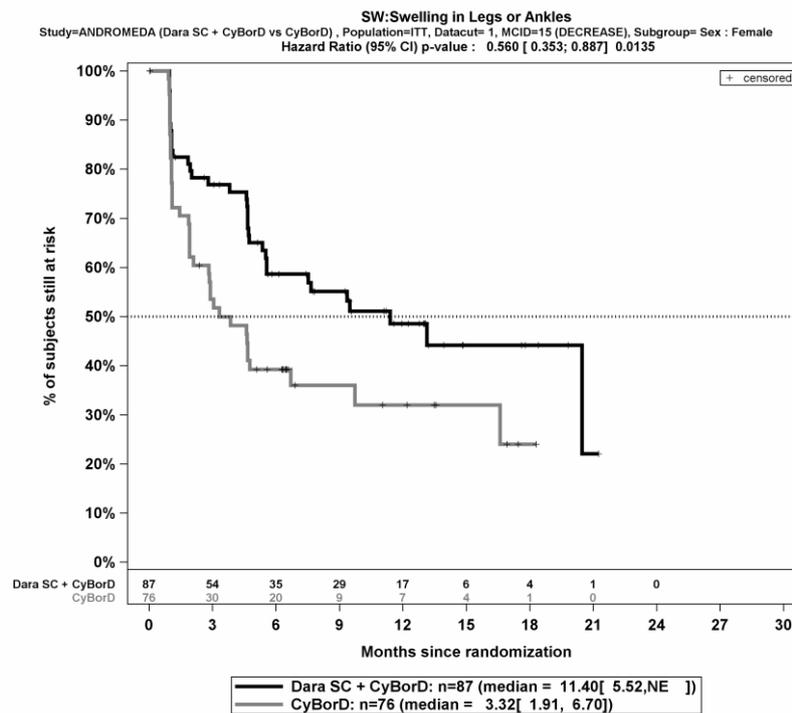
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS ≥ 1 , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414AMY3001 (71).

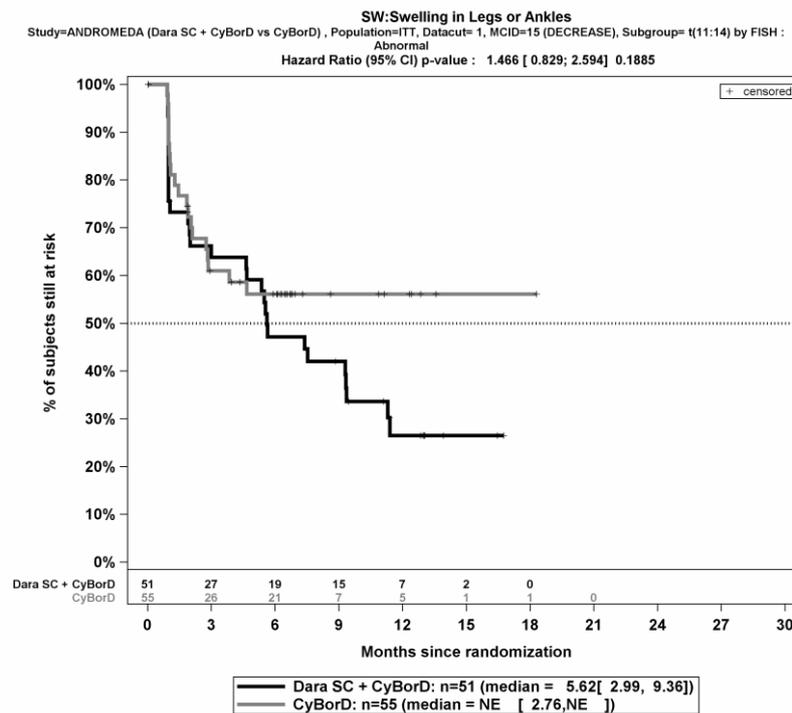
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

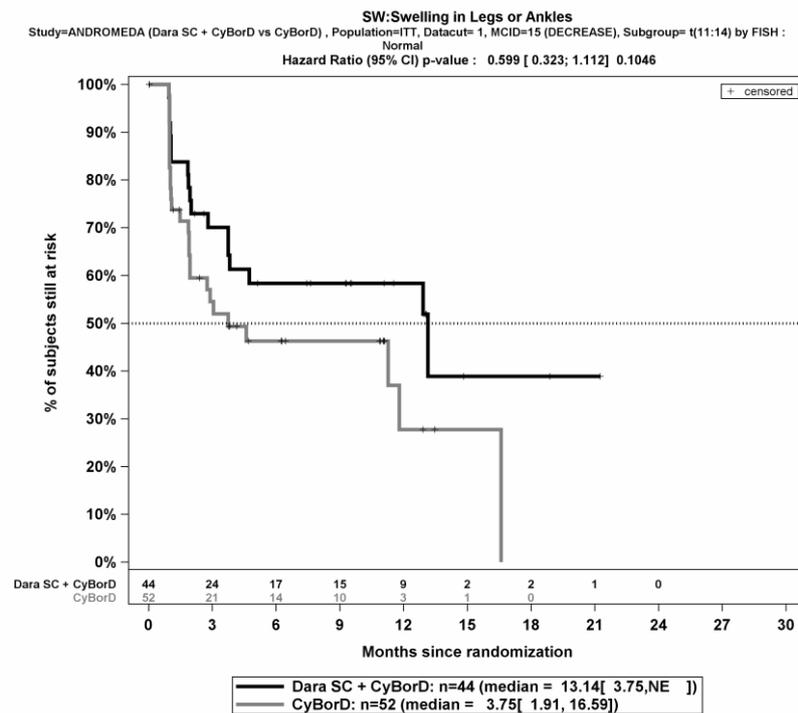
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

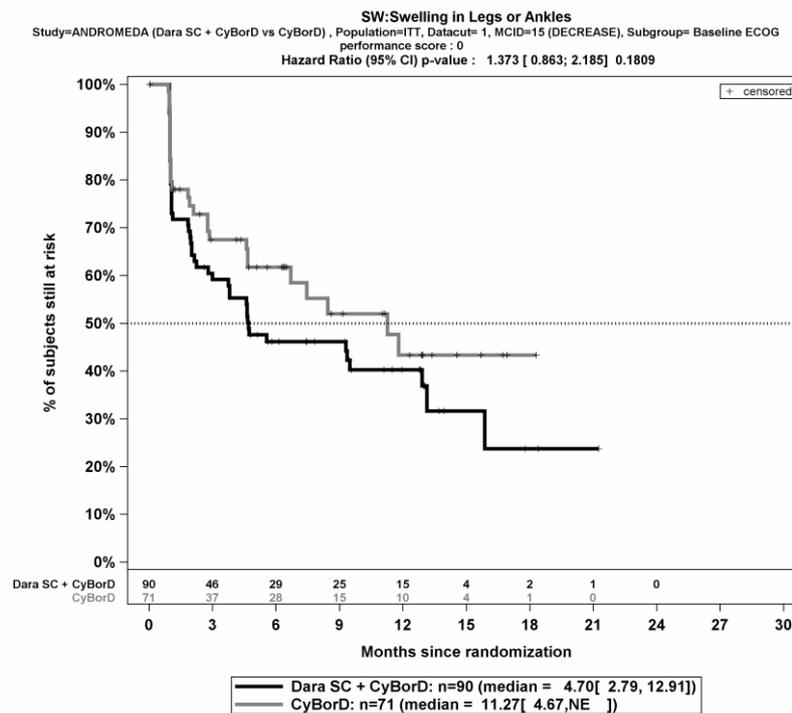
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

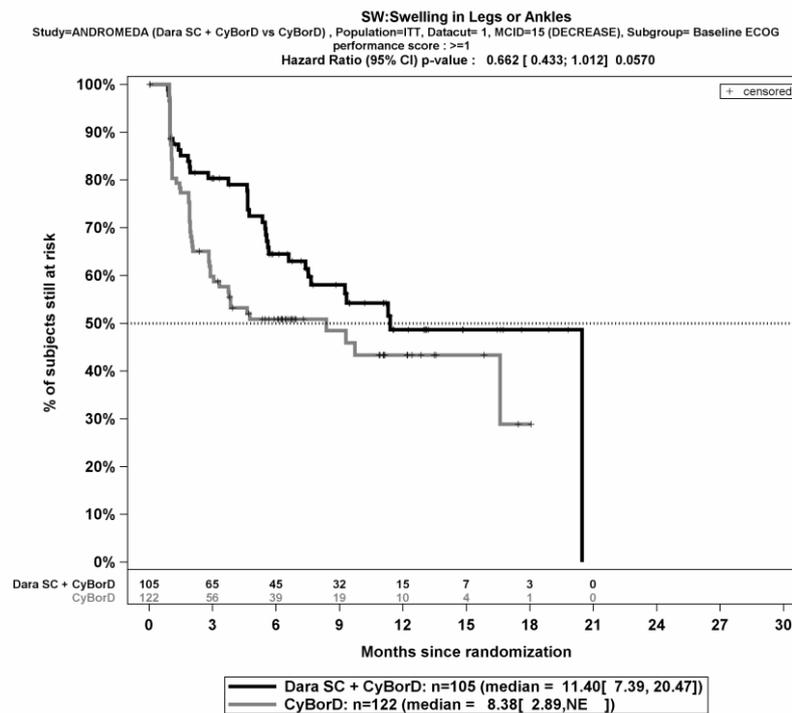
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS ≥ 1 , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	98/195 (50,3%)	3,78 [2,23; 7,59]	115/193 (59,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0730	0,85 [0,71; 1,01] p=0,0730	-9,00% [-18,80%; 0,80%] p=0,0711	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1415
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0334								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [4,67; NA]	28/43 (65,1%)	1,91 [1,08; 3,81]	0,30 [0,13; 0,72] p=0,0064	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0086	-28,90% [-48,70%; -9,20%] p=0,0041	0,38 [0,21; 0,70] p=0,0018
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	3,75 [1,94; 9,66]	46/80 (57,5%)	3,06 [2,83; 4,73]	0,82 [0,44; 1,54] p=0,5424	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5423	-4,90% [-20,50%; 10,70%] p=0,5408	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8659
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	41/72 (56,9%)	1,91 [1,12; 3,88]	41/70 (58,6%)	2,23 [1,22; 3,75]	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8450	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8444	-1,60% [-17,90%; 14,60%] p=0,8444	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7603
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0475								
ja	95/184 (51,6%)	3,94 [2,83; 9,66]	104/171 (60,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0818	0,85 [0,71; 1,02] p=0,0818	-9,20% [-19,50%; 1,10%] p=0,0798	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0537

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,04]	11/22 (50,0%)	2,83 [1,84; 4,01]	0,38 [0,08; 1,80] p=0,2201	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2586	-22,70% [-56,30%; 10,90%] p=0,1850	4,40 [1,09; 17,77] p=0,0374
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0296								
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	4,67 [2,86; NA]	50/71 (70,4%)	1,94 [1,87; 3,75]	0,40 [0,21; 0,77] p=0,0061	0,69 [0,54; 0,90] p=0,0058	-21,50% [-36,30%; -6,70%] p=0,0044	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0027
ECOG-PS >=1	54/105 (51,4%)	2,86 [1,87; 7,46]	65/122 (53,3%)	2,89 [2,00; 4,01]	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7813	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7811	-1,90% [-14,90%; 11,20%] p=0,7808	1,01 [0,71; 1,46] p=0,9394

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

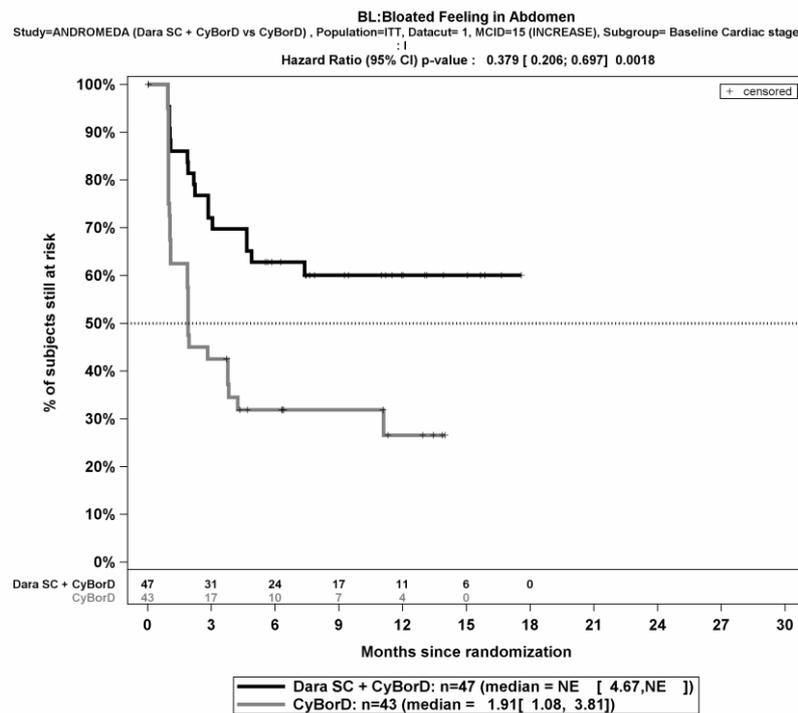
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0334. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,21; 0,70]; p=0,0018). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,63; 1,47]; p=0,8659). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,61; 1,44]; p=0,7603). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,57; 1,00]; p=0,0537). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,40 [1,09; 17,77]; p=0,0374). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0296. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,36; 0,81]; p=0,0027). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,71; 1,46]; p=0,9394). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

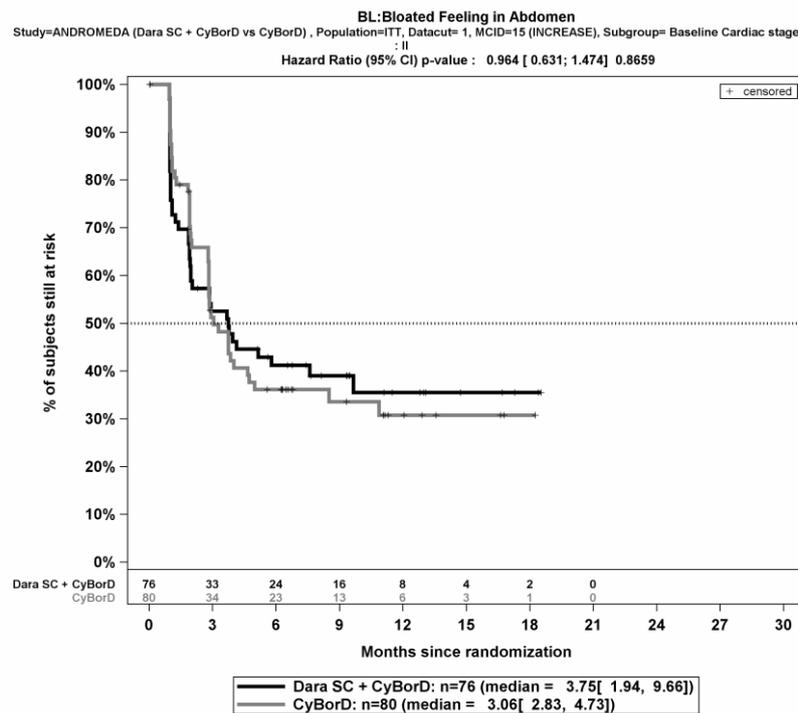
Die Abbildung 4-343, die Abbildung 4-344, die Abbildung 4-345, die Abbildung 4-346, die Abbildung 4-347, die Abbildung 4-348 und die Abbildung 4-349 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

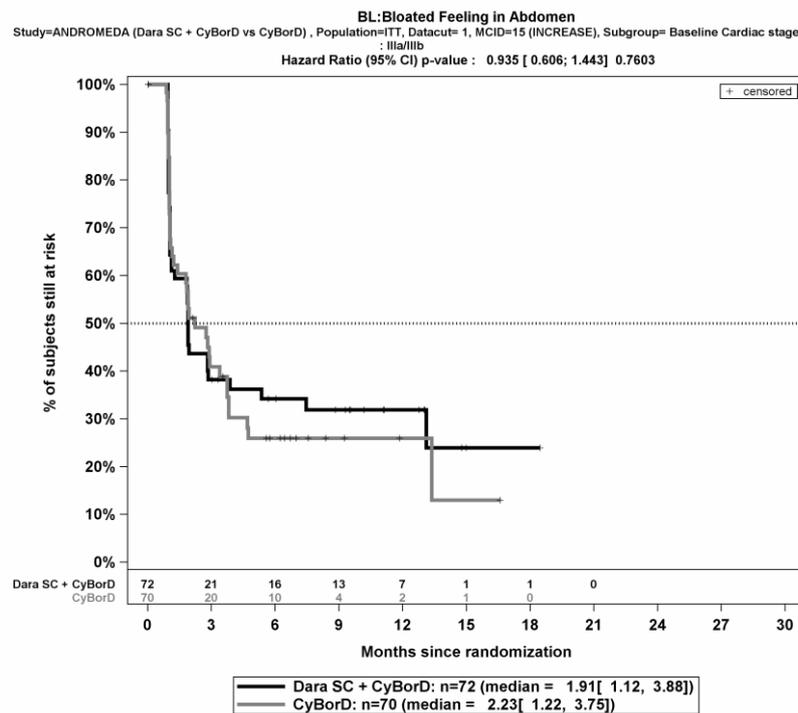
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

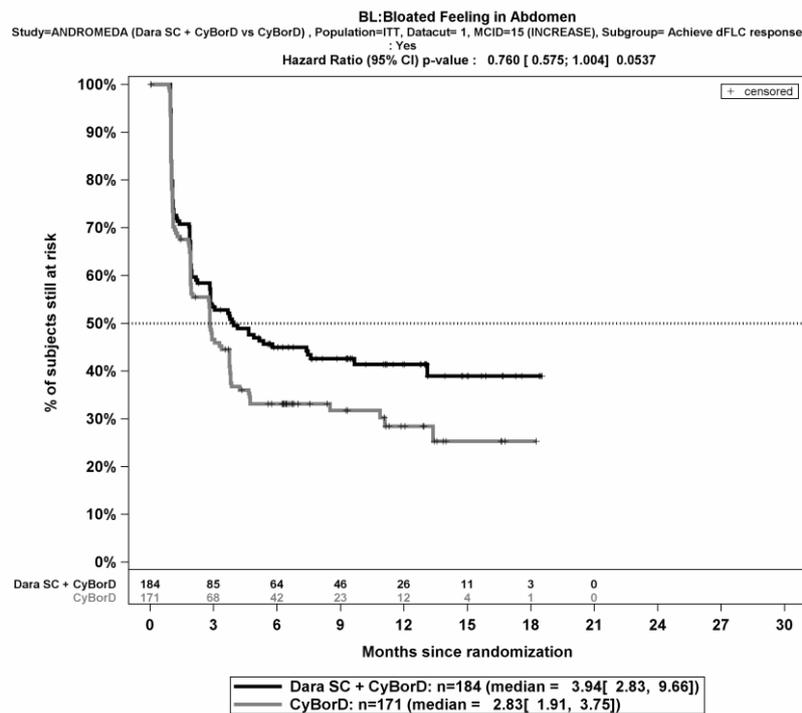
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

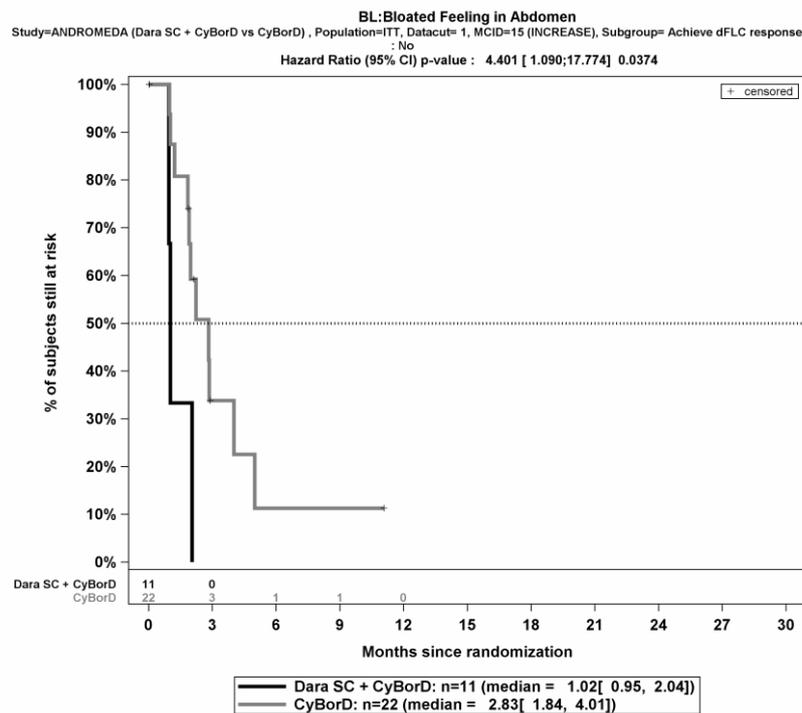
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

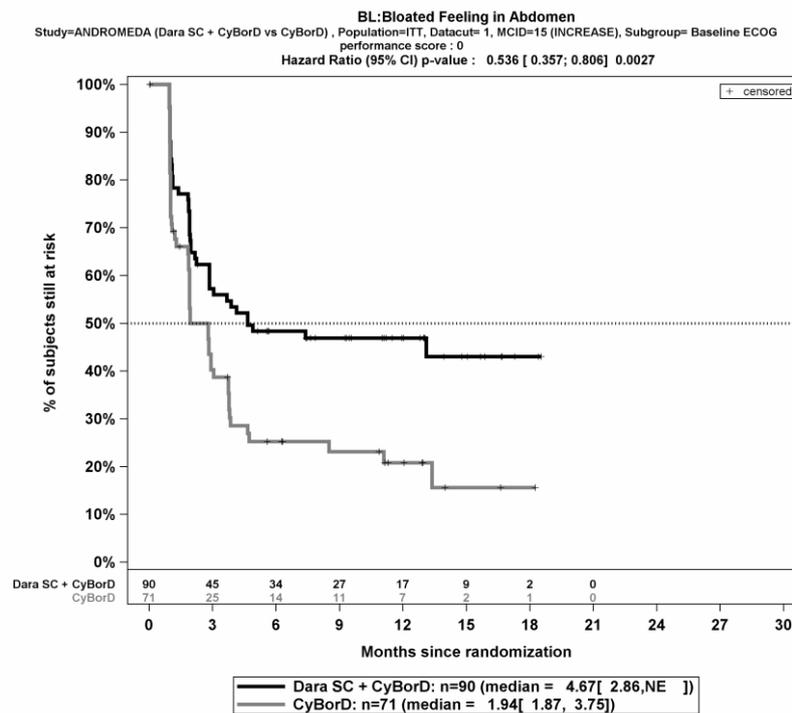
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

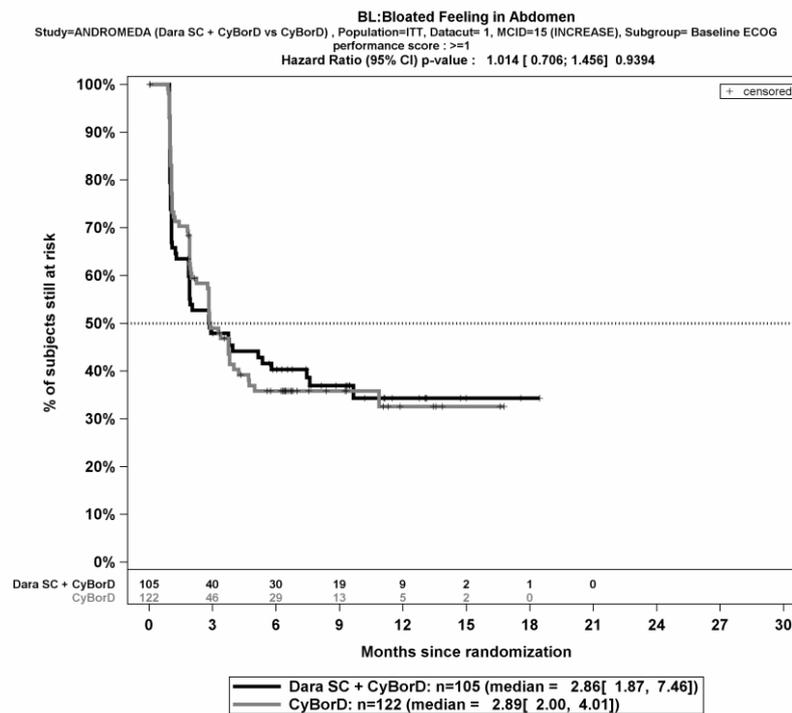
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS \geq 1, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0030								
≤ 65 kg	34/62 (54,8%)	2,86 [1,91; 5,98]	20/74 (27,0%)	NA [13,47; NA]	3,28 [1,60; 6,71] p=0,0010	2,03 [1,31; 3,14] p=0,0015	27,80% [11,80%; 43,80%] p=0,0007	2,45 [1,41; 4,27] p=0,0015
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	16,69 [6,11; NA]	31/74 (41,9%)	8,38 [4,21; NA]	0,91 [0,49; 1,68] p=0,7619	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7607	-2,30% [-17,20%; 12,60%] p=0,7614	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3235
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,82 [1,91; 17,58]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,28; 9,02] p=0,0125	2,30 [1,16; 4,54] p=0,0167	25,90% [6,10%; 45,80%] p=0,0105	2,48 [1,09; 5,64] p=0,0295

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	9,20 [4,67; NA]	71/193 (36,8%)	NA [3,81; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2086	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2095	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2061	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6784
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0315								
männlich	39/108 (36,1%)	18,33 [7,46; NA]	47/117 (40,2%)	NA [2,92; NA]	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5322	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5323	-4,10% [-16,70%; 8,60%] p=0,5305	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2316
weiblich	45/87 (51,7%)	4,70 [2,14; 9,20]	24/76 (31,6%)	NA [3,81; NA]	2,32 [1,22; 4,41] p=0,0096	1,64 [1,11; 2,42] p=0,0127	20,10% [5,30%; 35,00%] p=0,0077	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0584
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0261								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	18,33 [3,78; NA]	42/97 (43,3%)	5,52 [2,40; NA]	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8138	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8133	-1,60% [-15,20%; 11,90%] p=0,8134	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2100
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	7,42 [3,32; 15,87]	29/96 (30,2%)	NA [13,47; NA]	1,88 [1,02; 3,44] p=0,0415	1,48 [1,01; 2,18] p=0,0435	14,60% [0,70%; 28,50%] p=0,0394	1,56 [0,96; 2,52] p=0,0718
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	97/195 (49,7%)	3,78 [2,89; 7,33]	83/193 (43,0%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1940	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1947	6,50% [-3,30%; 16,40%] p=0,1927	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5495

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0184								
Liste A	67/147 (45,6%)	5,58 [2,92; NA]	66/146 (45,2%)	4,34 [2,30; NA]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9490	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9489	0,40% [-11,00%; 11,80%] p=0,9489	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5829
Liste B	30/48 (62,5%)	2,91 [1,08; 5,98]	17/47 (36,2%)	11,53 [4,73; NA]	2,94 [1,28; 6,77] p=0,0107	1,73 [1,11; 2,68] p=0,0145	26,30% [6,90%; 45,70%] p=0,0078	2,08 [1,14; 3,77] p=0,0168
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	17,61 [9,43; NA]	56/193 (29,0%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,97; 2,25] p=0,0685	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0717	8,80% [-0,70%; 18,20%] p=0,0685	1,17 [0,83; 1,67] p=0,3733
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0436								
<65 Jahre	41/108 (38,0%)	NA [9,20; NA]	34/97 (35,1%)	NA [5,52; NA]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6664	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6663	2,90% [-10,30%; 16,10%] p=0,6652	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6210
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	12,95 [5,82; NA]	22/96 (22,9%)	NA [17,35; NA]	2,06 [1,08; 3,91] p=0,0274	1,66 [1,05; 2,61] p=0,0299	15,00% [1,80%; 28,20%] p=0,0260	1,81 [1,05; 3,10] p=0,0319

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0085								
Liste A	53/147 (36,1%)	17,61 [9,43; NA]	49/146 (33,6%)	17,35 [7,49; NA]	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6548	1,07 [0,79; 1,47] p=0,6545	2,50% [-8,40%; 13,40%] p=0,6541	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7217
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [1,94; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	4,44 [1,66; 11,90] p=0,0022	2,94 [1,38; 6,25] p=0,0051	28,90% [11,50%; 46,20%] p=0,0011	3,39 [1,44; 7,99] p=0,0053
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0030. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,45 [1,41; 4,27]; p=0,0015). In der Kategorie >65 kg bis 85 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,49; 1,27]; p=0,3235). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,48 [1,09; 5,64]; p=0,0295). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0315. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,50; 1,18]; p=0,2316). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,98; 2,65]; p=0,0584). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

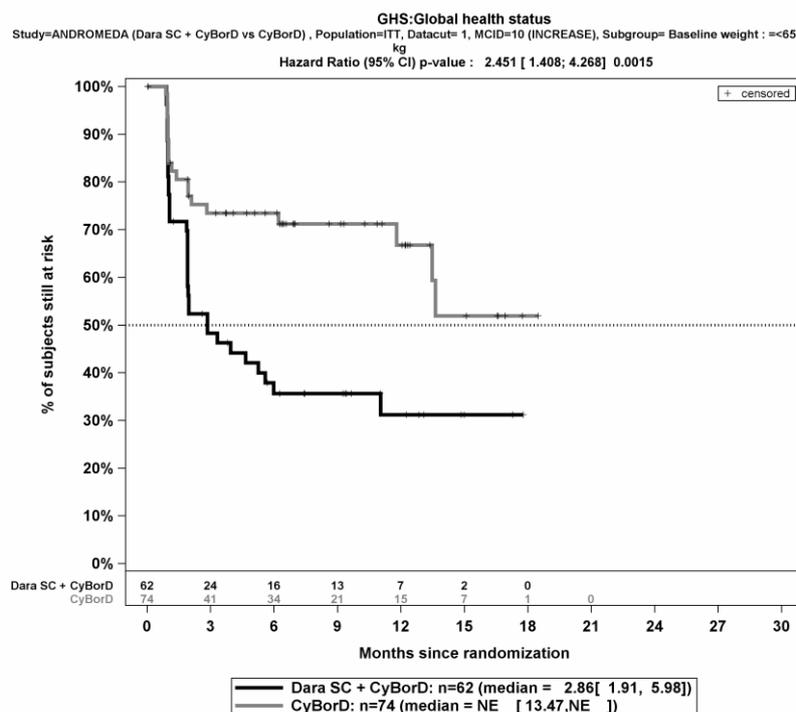
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0261. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,50; 1,17]; p=0,2100). In der Kategorie ≥ 65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [0,96; 2,52]; p=0,0718). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0184. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,65; 1,28]; p=0,5829). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,08 [1,14; 3,77]; p=0,0168). 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* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,56; 1,41]; p=0,6210). In der Kategorie ≥ 65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [1,05; 3,10]; p=0,0319). 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* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0085. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,63; 1,38]; p=0,7217). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,39 [1,44; 7,99]; p=0,0053). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

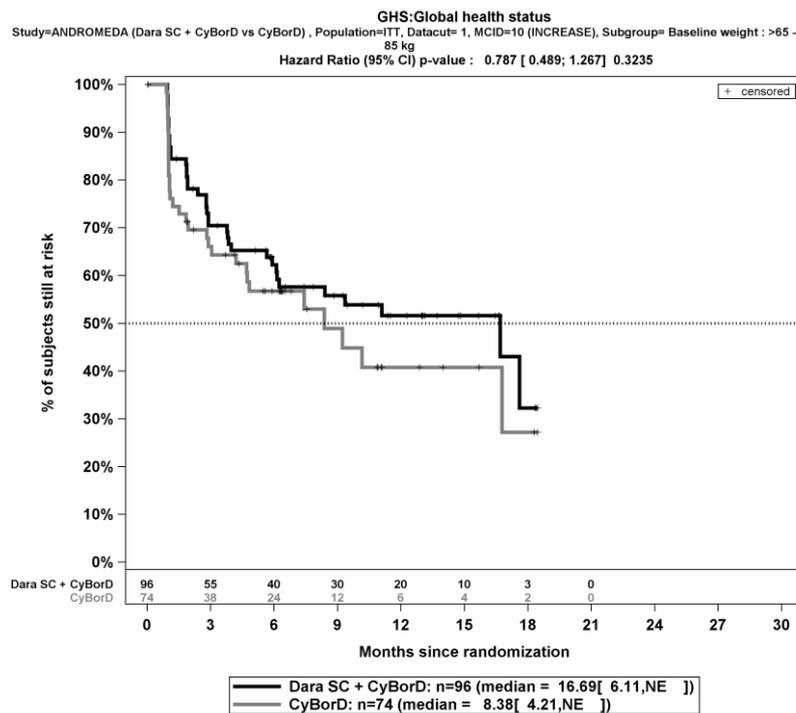
Die Abbildung 4-350, die Abbildung 4-351, die Abbildung 4-352, die Abbildung 4-353, die Abbildung 4-354, die Abbildung 4-355, die Abbildung 4-356, die Abbildung 4-357, die Abbildung 4-358, die Abbildung 4-359, die Abbildung 4-360, die Abbildung 4-361 und die Abbildung 4-362 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

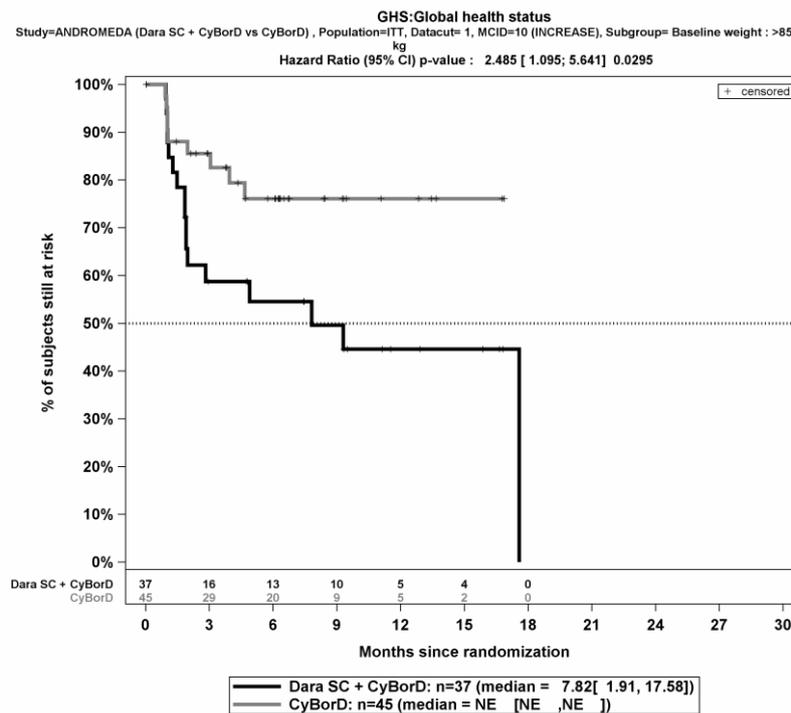
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie \leq 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

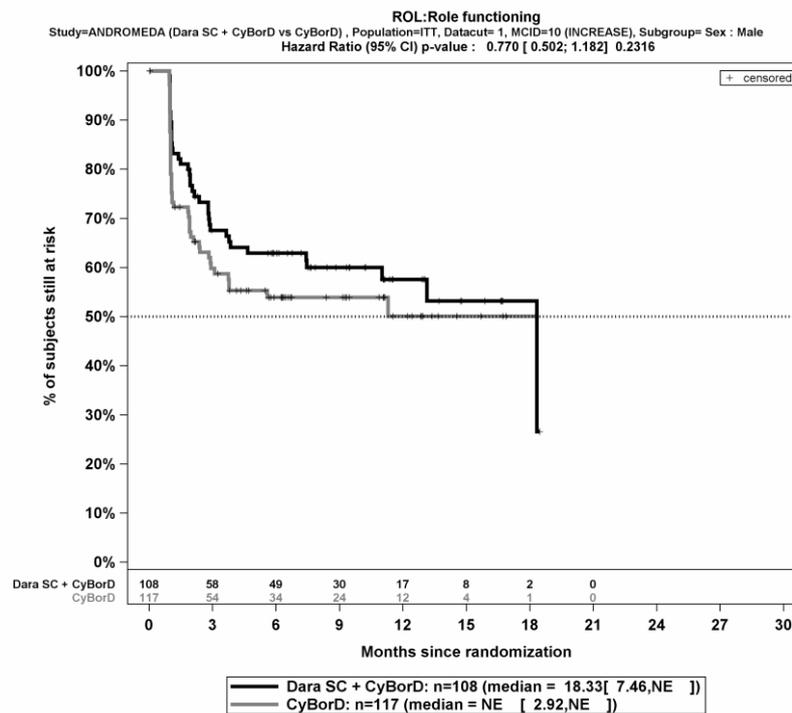
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

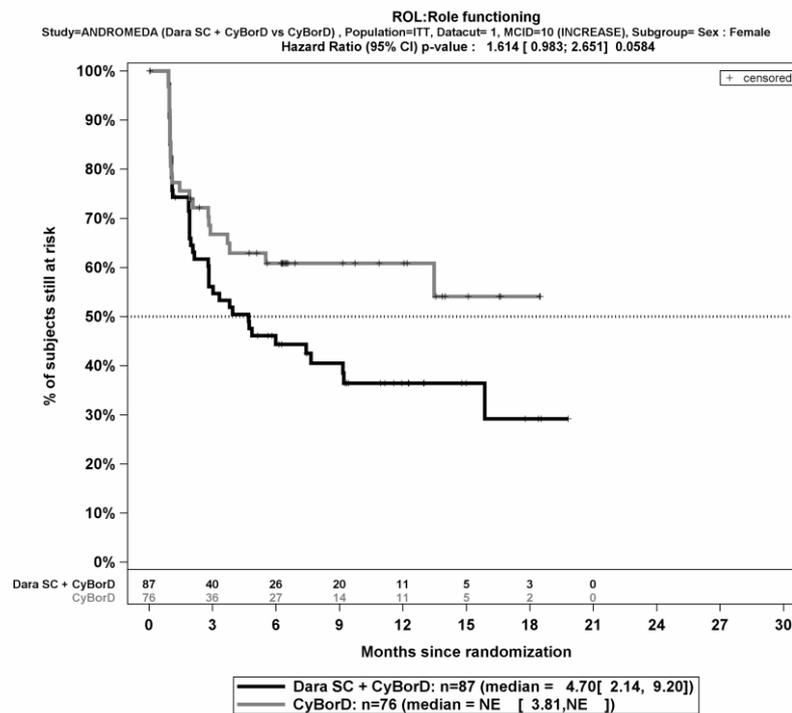
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

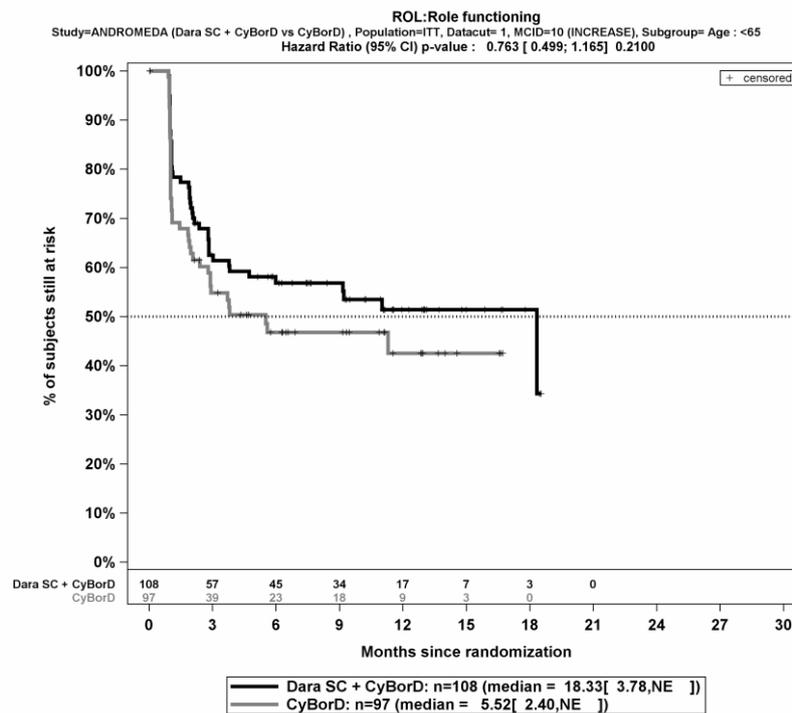
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

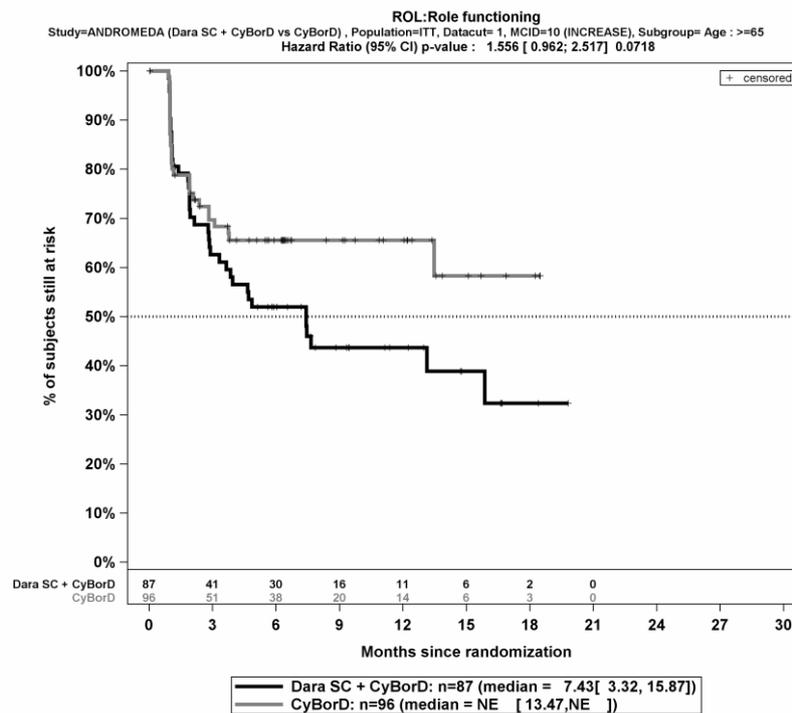
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

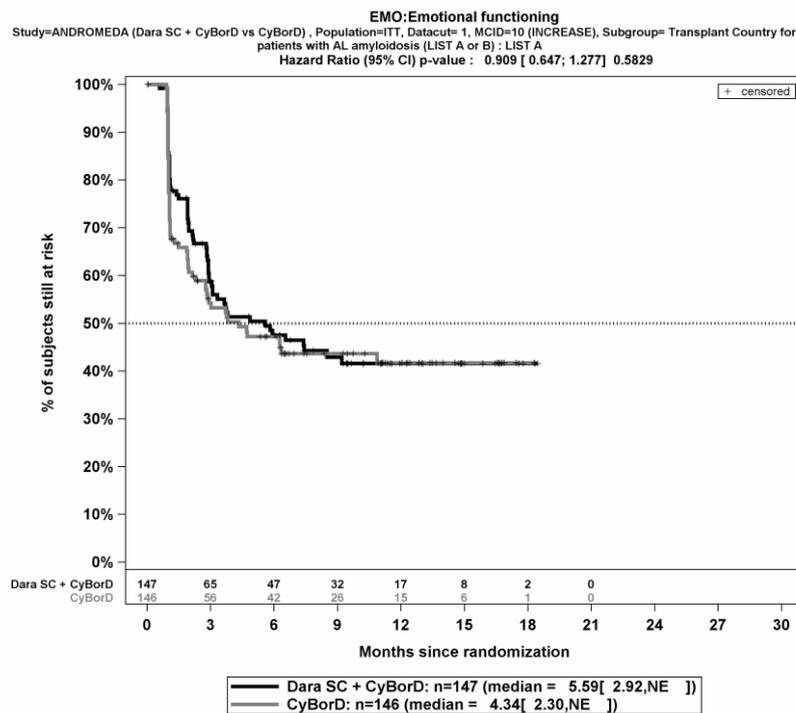
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

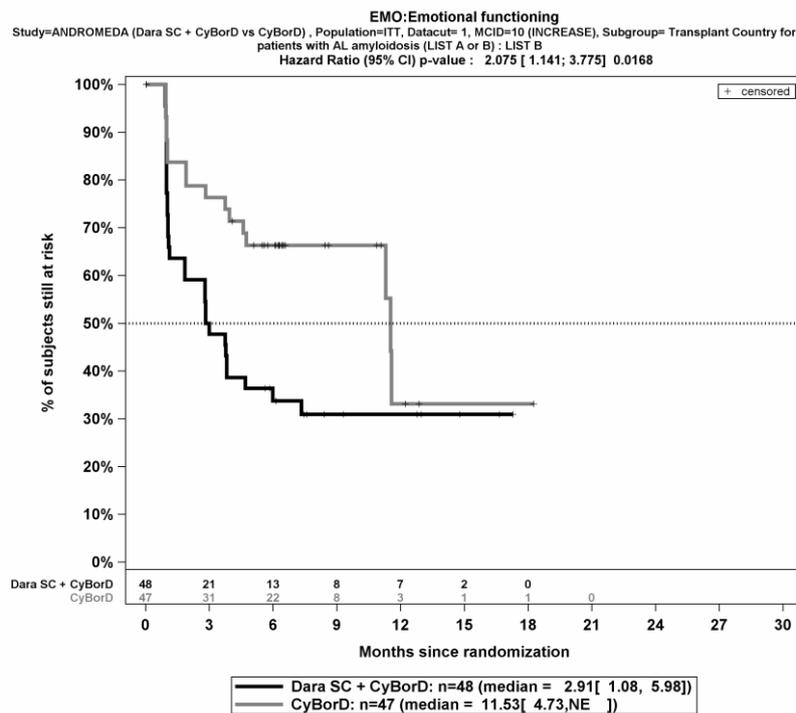
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

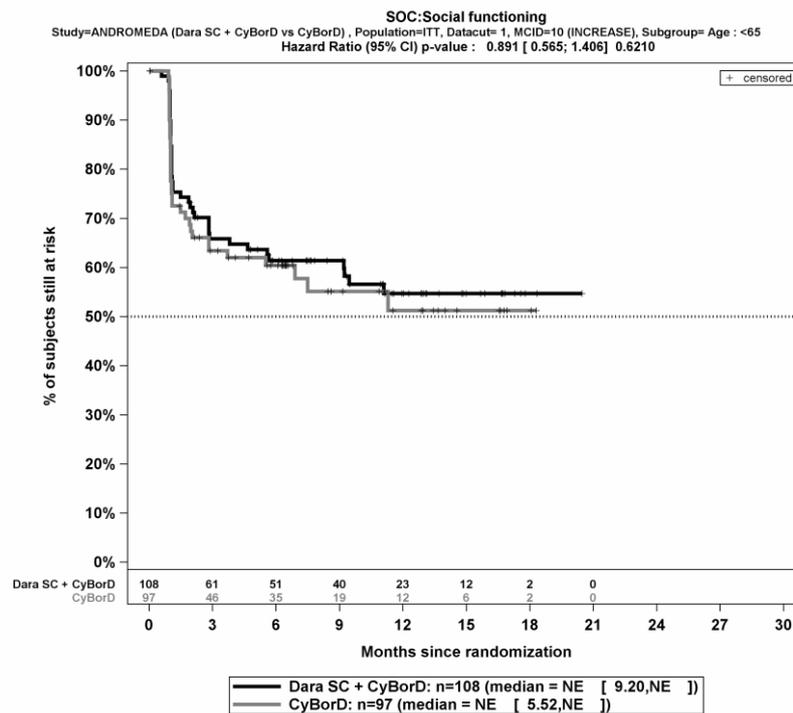
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

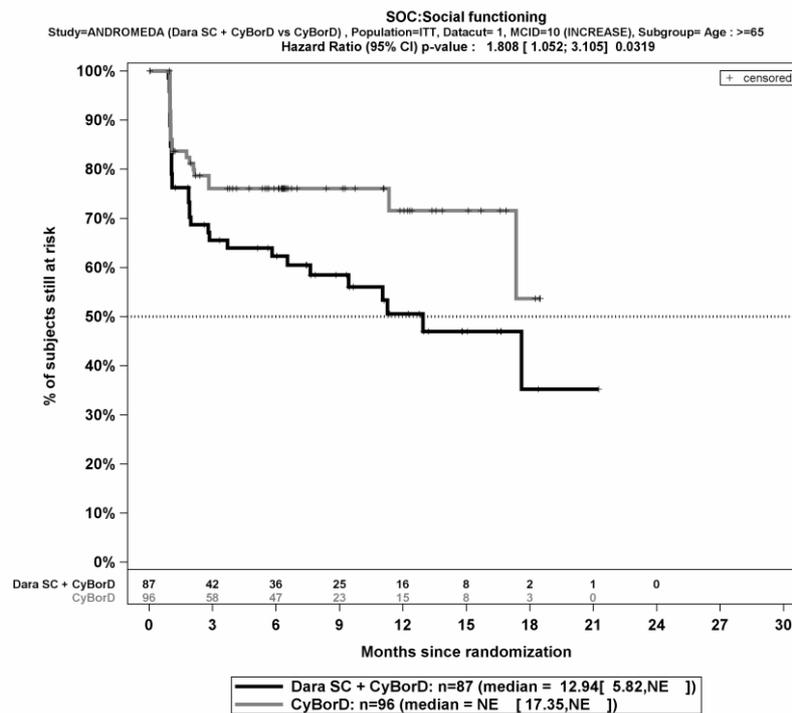
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

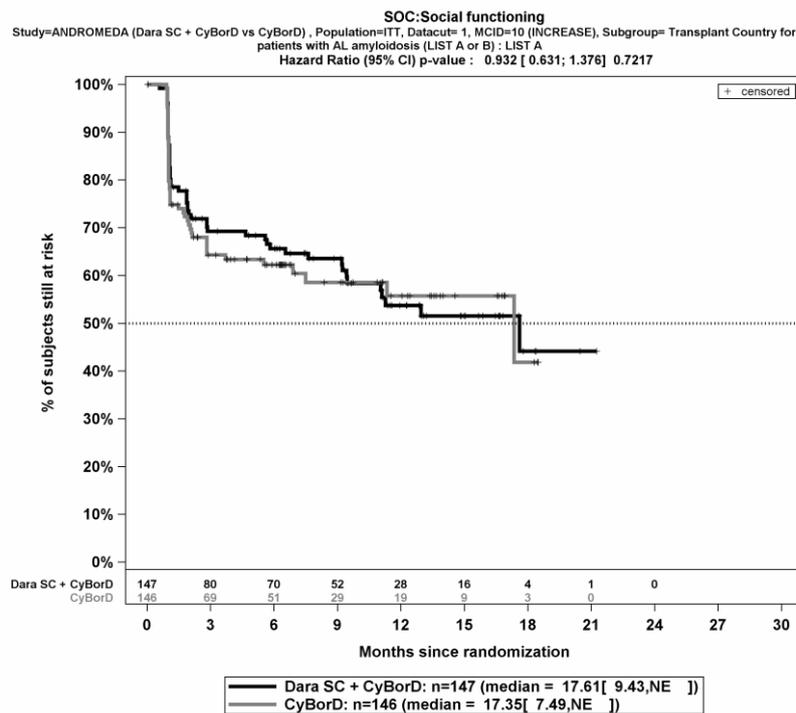
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

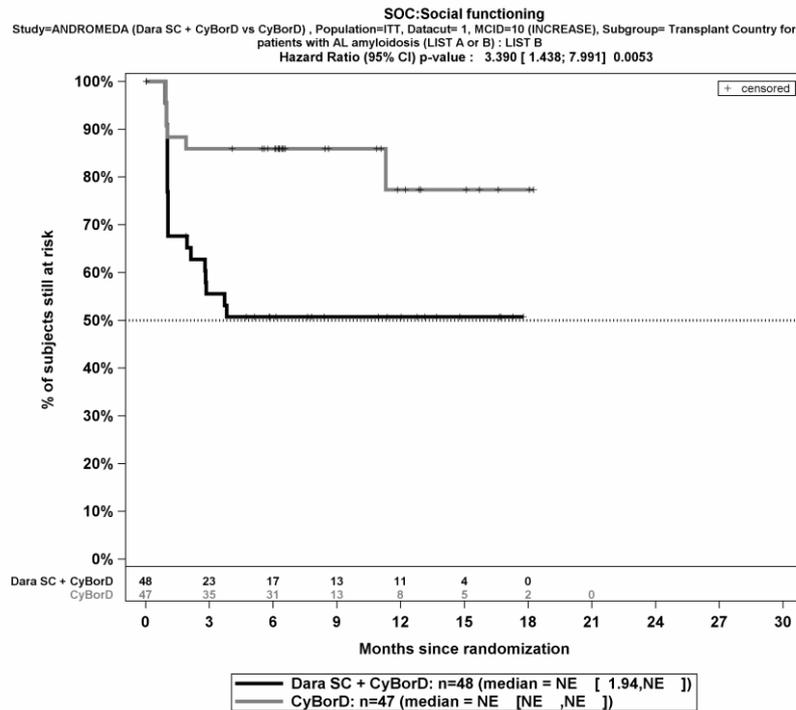
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 PunkteTabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	102/195 (52,3%)	4,70 [2,83; 7,36]	112/193 (58,0%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,80 [0,54; 1,19] p=0,2733	0,91 [0,76; 1,08] p=0,2765	-5,50% [-15,50%; 4,40%] p=0,2757	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2950
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0362								
<65 Jahre	60/108 (55,6%)	3,94 [2,17; 7,36]	51/97 (52,6%)	3,78 [2,83; 11,53]	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6699	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6699	3,00% [-10,70%; 16,60%] p=0,6691	1,07 [0,73; 1,55] p=0,7385
\geq 65 Jahre	42/87 (48,3%)	4,96 [2,23; 11,04]	61/96 (63,5%)	1,97 [1,84; 2,92]	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0381	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0422	-15,30% [-29,50%; -1,00%] p=0,0357	0,60 [0,41; 0,90] p=0,0125
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0407								
\leq 65 kg	30/62 (48,4%)	5,58 [2,30; NA]	46/74 (62,2%)	2,79 [1,91; 3,29]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1084	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1162	-13,80% [-30,40%; 2,90%] p=0,1047	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0497
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	2,79 [1,94; 5,13]	37/74 (50,0%)	4,27 [2,79; 14,55]	1,40 [0,76; 2,58] p=0,2806	1,17 [0,88; 1,55] p=0,2869	8,30% [-6,70%; 23,40%] p=0,2784	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3798

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	16/37 (43,2%)	7,42 [2,96; NA]	29/45 (64,4%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,42 [0,17; 1,03] p=0,0564	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0678	-21,20% [-42,40%; 0,00%] p=0,0502	0,51 [0,27; 0,94] p=0,0303
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0253								
Liste A	52/147 (35,4%)	17,61 [7,39; NA]	56/146 (38,4%)	11,53 [4,27; NA]	0,88 [0,55; 1,42] p=0,5974	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5970	-3,00% [-14,00%; 8,10%] p=0,5966	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4019
Liste B	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/47 (55,3%)	3,75 [2,79; 12,22]	0,27 [0,11; 0,64] p=0,0027	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0049	-30,30% [-49,10%; -11,60%] p=0,0015	0,37 [0,19; 0,74] p=0,0049
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	5,58 [3,94; 7,85]	110/193 (57,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2447	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2467	-5,90% [-15,90%; 4,10%] p=0,2451	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0852

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0255								
Liste A	78/147 (53,1%)	5,36 [3,75; 7,62]	77/146 (52,7%)	4,14 [2,92; 5,82]	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9561	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9560	0,30% [-11,10%; 11,80%] p=0,9560	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4352
Liste B	21/48 (43,8%)	5,98 [2,79; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,91; 4,21]	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0096	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0124	-26,50% [-45,60%; -7,30%] p=0,0068	0,45 [0,26; 0,78] p=0,0046
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0307								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	12,26 [1,91; NA]	13/19 (68,4%)	2,23 [0,95; 3,75]	0,41 [0,11; 1,59] p=0,2006	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2134	-21,40% [-53,00%; 10,30%] p=0,1854	0,29 [0,11; 0,79] p=0,0154
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	5,55 [3,61; 7,62]	82/147 (55,8%)	4,21 [2,86; 6,08]	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6258	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6257	-2,90% [-14,50%; 8,70%] p=0,6251	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2563
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/195 (56,9%)	2,79 [1,91; 3,09]	115/193 (59,6%)	2,86 [2,00; 3,75]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6238	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6233	-2,50% [-12,30%; 7,40%] p=0,6233	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9314
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0141								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	4,43 [1,97; NA]	46/74 (62,2%)	2,66 [1,41; 3,68]	0,54 [0,27; 1,06] p=0,0734	0,75 [0,55; 1,04] p=0,0811	-15,40% [-32,00%; 1,20%] p=0,0696	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0715

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	1,97 [1,81; 2,83]	37/74 (50,0%)	3,81 [2,79; 10,91]	1,82 [0,98; 3,38] p=0,0567	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0649	14,60% [-0,30%; 29,50%] p=0,0547	1,58 [1,05; 2,37] p=0,0289
>85 kg	20/37 (54,1%)	2,00 [1,08; NA]	32/45 (71,1%)	2,37 [1,91; 3,84]	0,48 [0,19; 1,19] p=0,1127	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1252	-17,10% [-37,90%; 3,80%] p=0,1082	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3430
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0192								
Liste A	87/147 (59,2%)	2,17 [1,91; 3,06]	82/146 (56,2%)	3,52 [2,79; 4,14]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6016	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6012	3,00% [-8,30%; 14,30%] p=0,6008	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2483
Liste B	24/48 (50,0%)	4,01 [1,08; NA]	33/47 (70,2%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,42 [0,18; 0,99] p=0,0455	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0494	-20,20% [-39,50%; -1,00%] p=0,0397	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0547
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0362. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,73; 1,55]; p=0,7385). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,41; 0,90]; p=0,0125). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0407. In der Kategorie *\leq 65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,40; 1,00]; p=0,0497). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,80; 1,83]; p=0,3798). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,27; 0,94]; p=0,0303). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0253. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,58; 1,24]; p=0,4019). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,19; 0,74]; p=0,0049). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

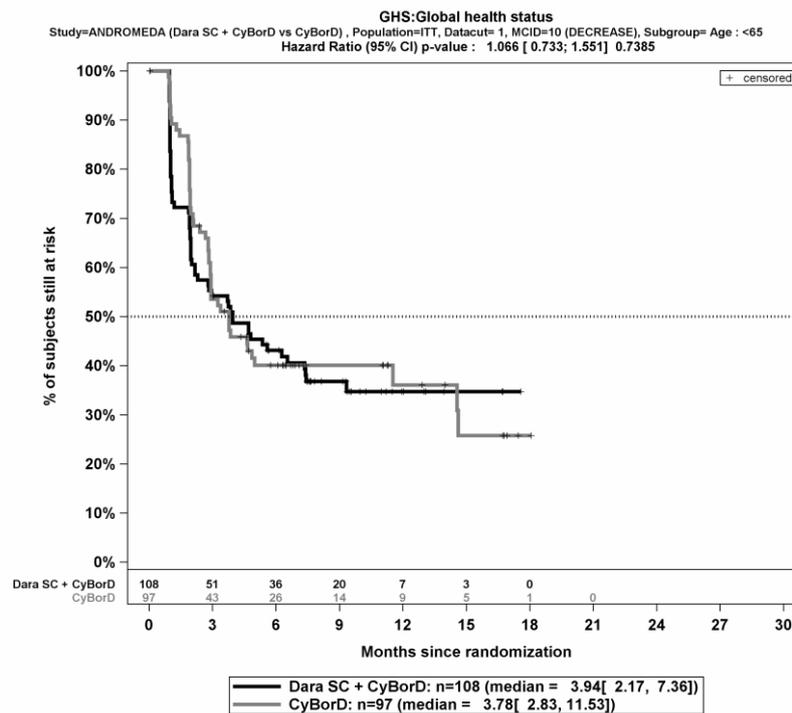
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0255. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,64; 1,21]; p=0,4352). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,26; 0,78]; p=0,0046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0307. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,11; 0,79]; p=0,0154). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,61; 1,14]; p=0,2563). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0141. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,41; 1,04]; p=0,0715). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [1,05; 2,37]; p=0,0289). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,43; 1,34]; p=0,3430). 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 Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0192. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,88; 1,62]; p=0,2483). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,35; 1,01]; p=0,0547). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

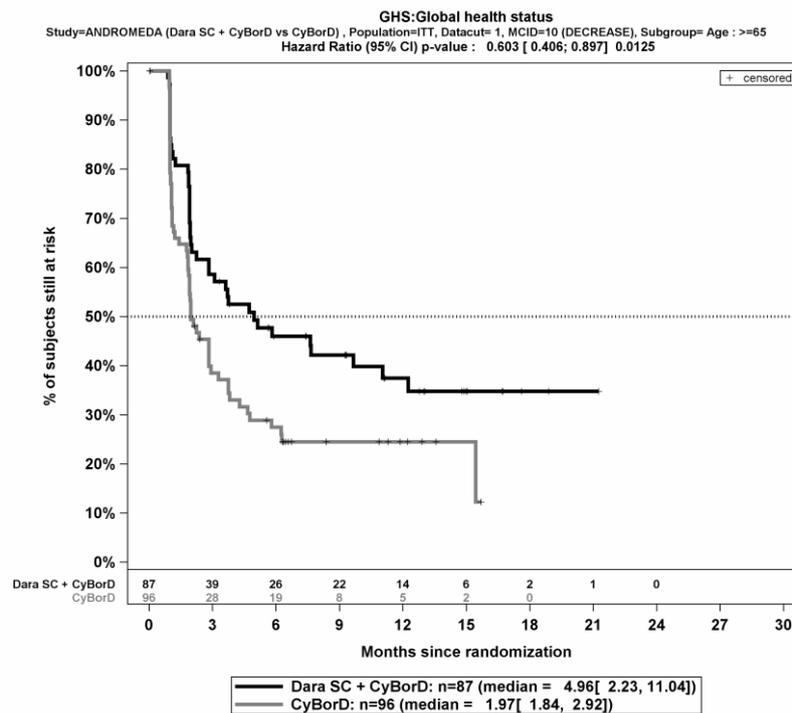
Die Abbildung 4-363, die Abbildung 4-364, die Abbildung 4-365, die Abbildung 4-366, die Abbildung 4-367, die Abbildung 4-368, die Abbildung 4-369, die Abbildung 4-370, die Abbildung 4-371, die Abbildung 4-372, die Abbildung 4-373, die Abbildung 4-374, die Abbildung 4-375, die Abbildung 4-376, die Abbildung 4-377 und die Abbildung 4-378 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

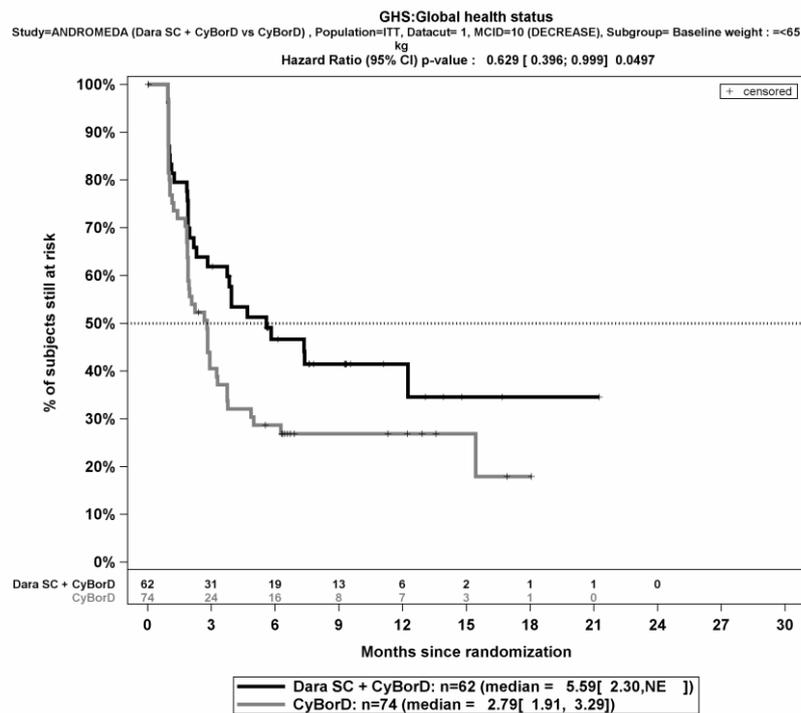
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

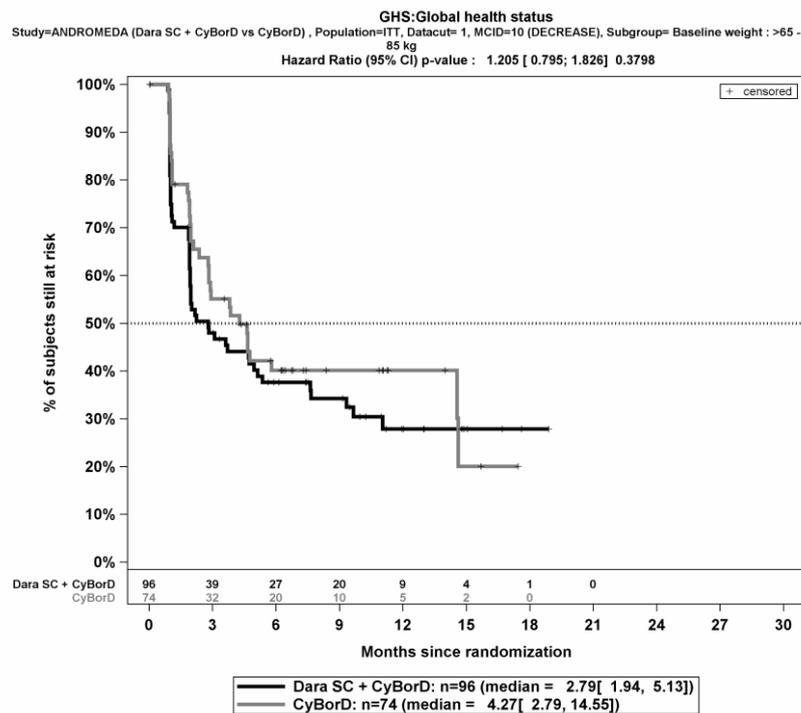
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *\geq 65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

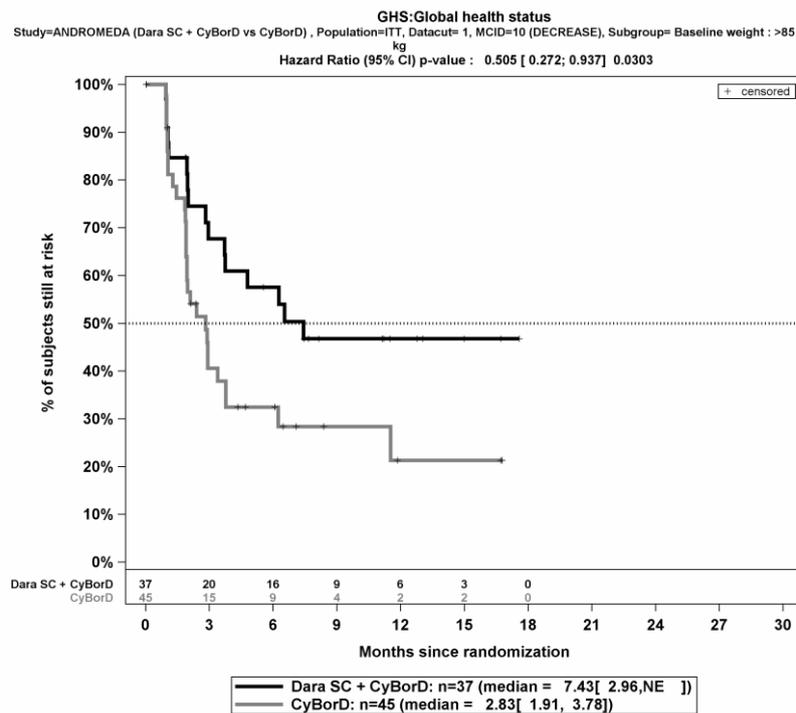
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie <=65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

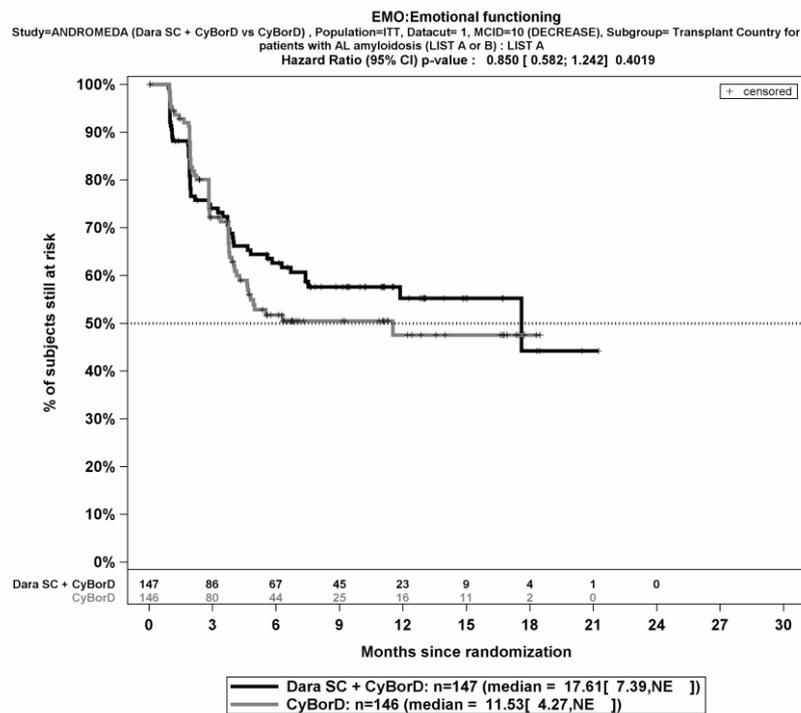
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

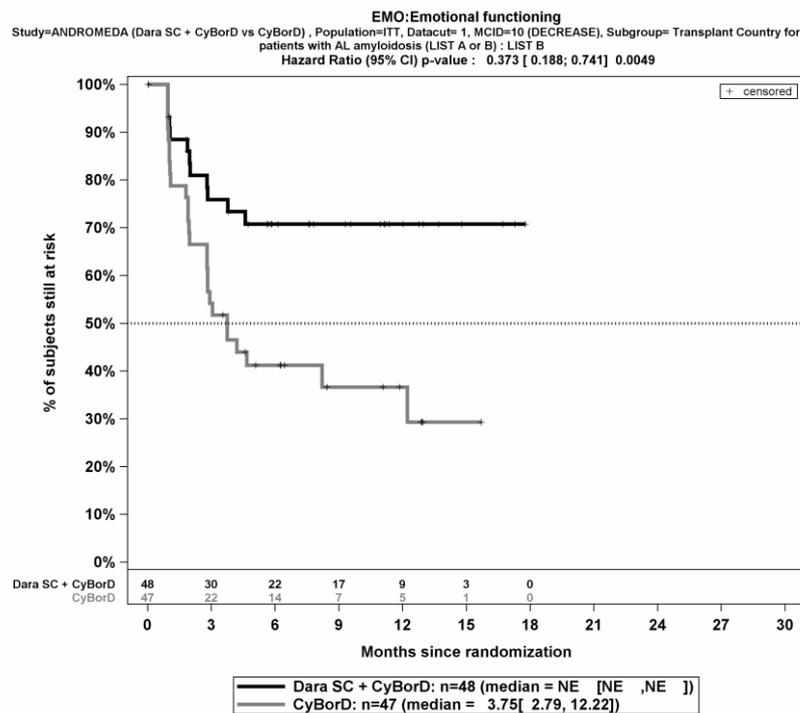
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline, Kategorie >85 kg*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

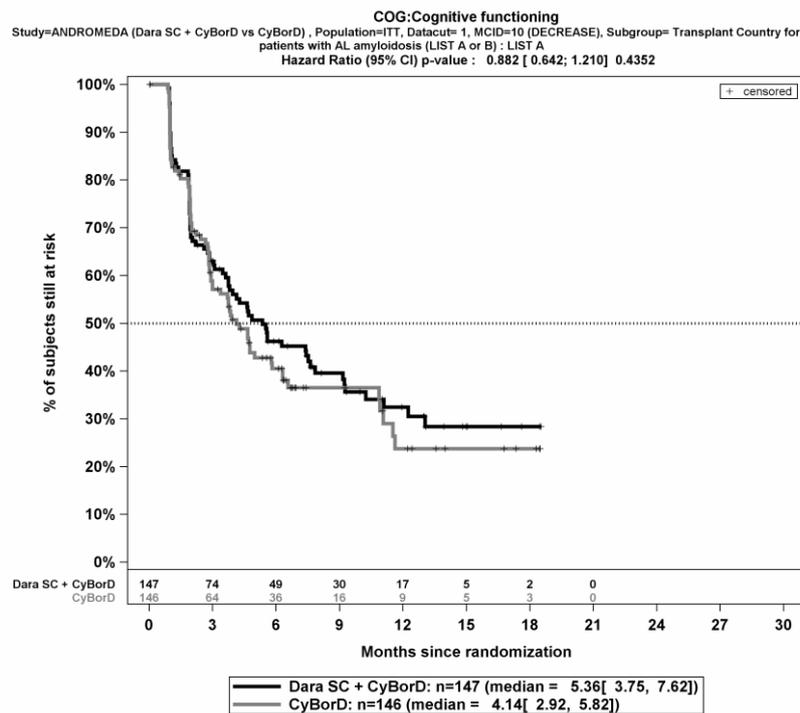
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

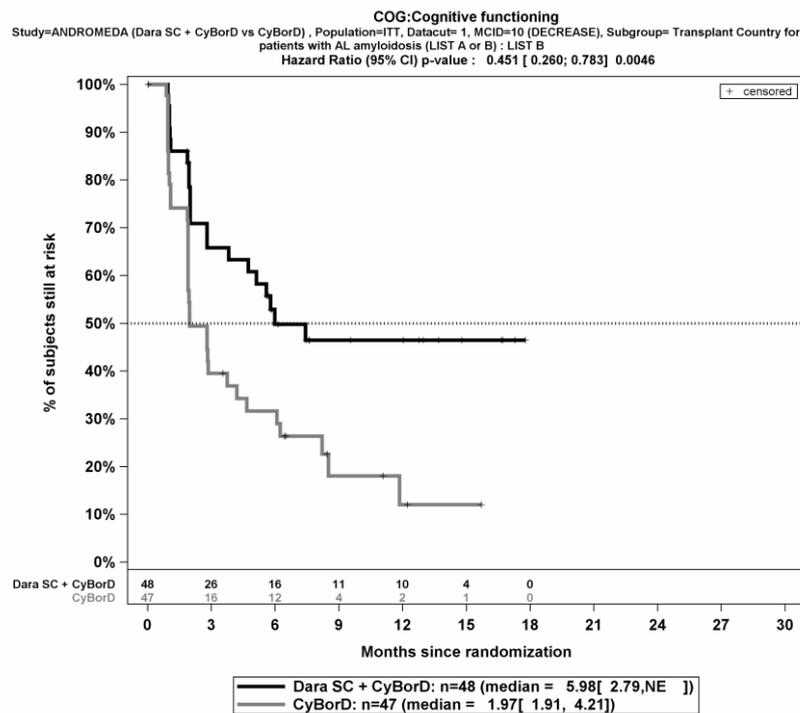
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

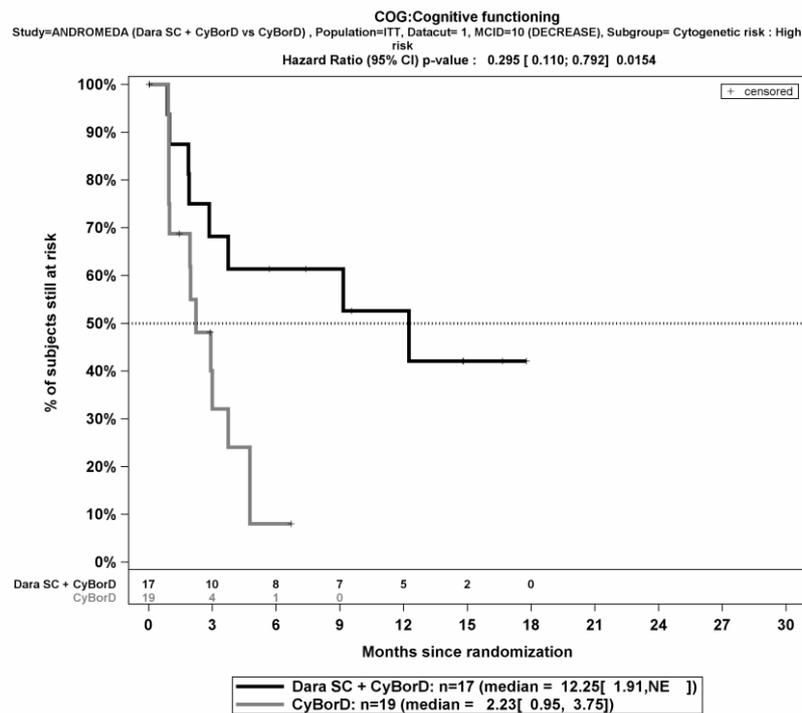
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

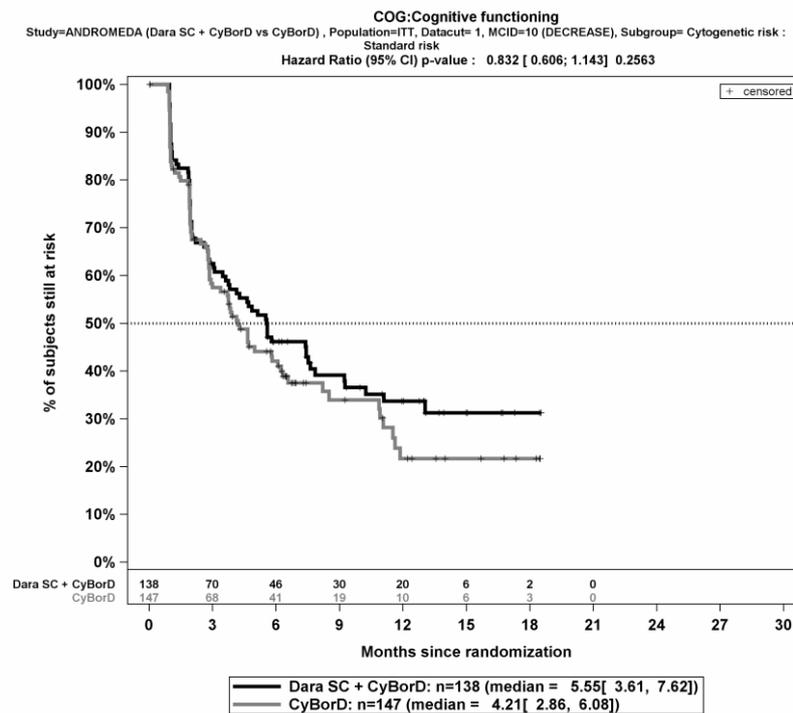
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste B, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

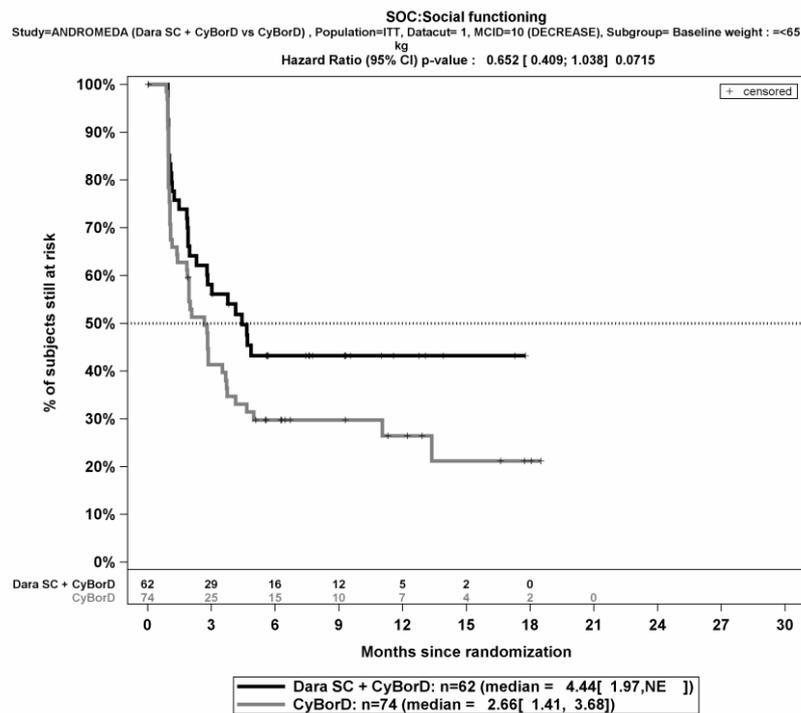
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

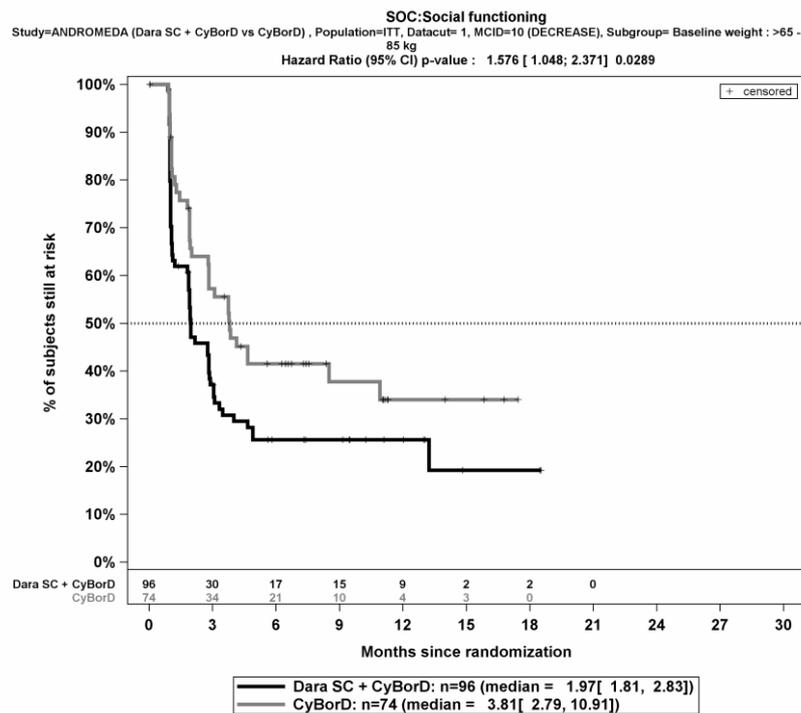
Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

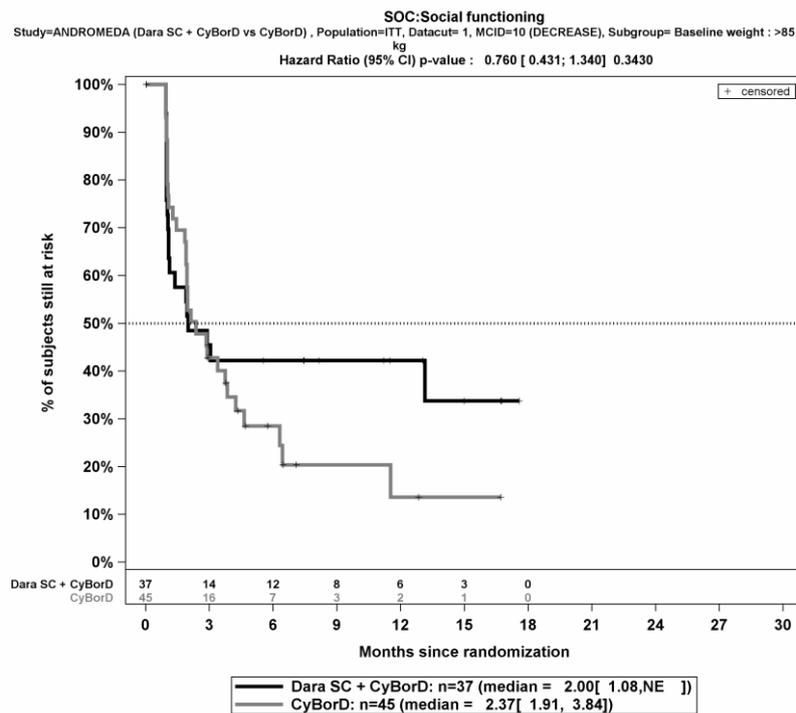
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie \leq 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

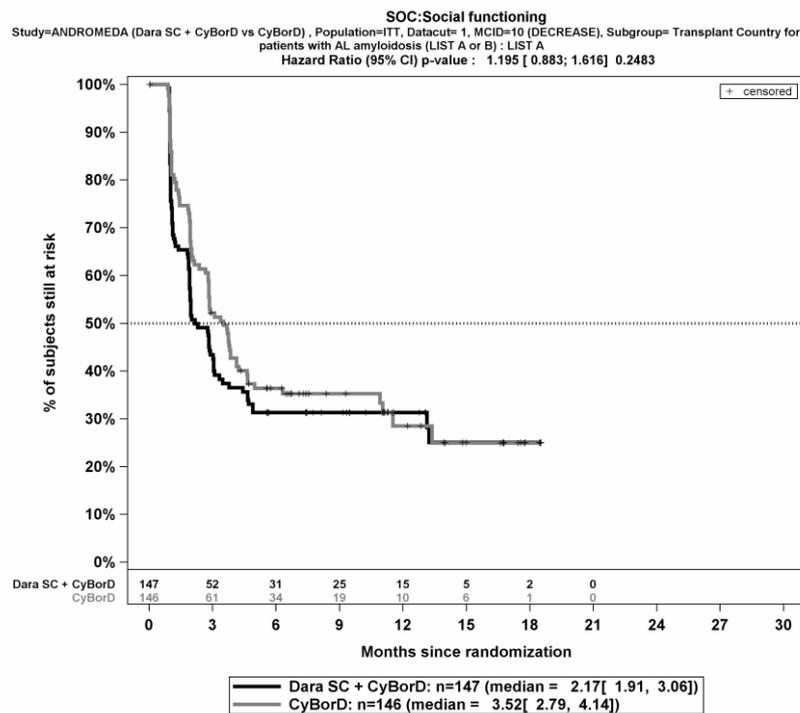
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

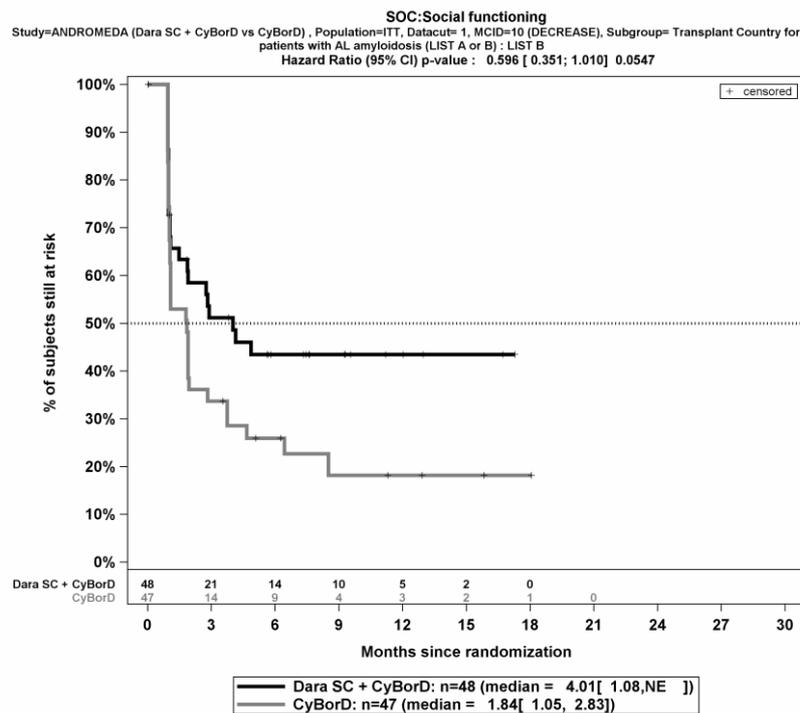
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste B, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0030								
<=65 kg	34/62 (54,8%)	2,86 [1,91; 5,98]	20/74 (27,0%)	NA [13,47; NA]	3,28 [1,60; 6,71] p=0,0010	2,03 [1,31; 3,14] p=0,0015	27,80% [11,80%; 43,80%] p=0,0007	2,45 [1,41; 4,27] p=0,0015
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	16,69 [6,11; NA]	31/74 (41,9%)	8,38 [4,21; NA]	0,91 [0,49; 1,68] p=0,7619	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7607	-2,30% [-17,20%; 12,60%] p=0,7614	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3235
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,82 [1,91; 17,58]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,28; 9,02] p=0,0125	2,30 [1,16; 4,54] p=0,0167	25,90% [6,10%; 45,80%] p=0,0105	2,48 [1,09; 5,64] p=0,0295

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	9,20 [4,67; NA]	71/193 (36,8%)	NA [3,81; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2086	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2095	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2061	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6784
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0315								
männlich	39/108 (36,1%)	18,33 [7,46; NA]	47/117 (40,2%)	NA [2,92; NA]	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5322	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5323	-4,10% [-16,70%; 8,60%] p=0,5305	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2316
weiblich	45/87 (51,7%)	4,70 [2,14; 9,20]	24/76 (31,6%)	NA [3,81; NA]	2,32 [1,22; 4,41] p=0,0096	1,64 [1,11; 2,42] p=0,0127	20,10% [5,30%; 35,00%] p=0,0077	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0584
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0261								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	18,33 [3,78; NA]	42/97 (43,3%)	5,52 [2,40; NA]	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8138	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8133	-1,60% [-15,20%; 11,90%] p=0,8134	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2100
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	7,42 [3,32; 15,87]	29/96 (30,2%)	NA [13,47; NA]	1,88 [1,02; 3,44] p=0,0415	1,48 [1,01; 2,18] p=0,0435	14,60% [0,70%; 28,50%] p=0,0394	1,56 [0,96; 2,52] p=0,0718
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	97/195 (49,7%)	3,78 [2,89; 7,33]	83/193 (43,0%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1940	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1947	6,50% [-3,30%; 16,40%] p=0,1927	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5495

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0184								
Liste A	67/147 (45,6%)	5,58 [2,92; NA]	66/146 (45,2%)	4,34 [2,30; NA]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9490	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9489	0,40% [-11,00%; 11,80%] p=0,9489	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5829
Liste B	30/48 (62,5%)	2,91 [1,08; 5,98]	17/47 (36,2%)	11,53 [4,73; NA]	2,94 [1,28; 6,77] p=0,0107	1,73 [1,11; 2,68] p=0,0145	26,30% [6,90%; 45,70%] p=0,0078	2,08 [1,14; 3,77] p=0,0168
Physische Funktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Physische Funktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	58/195 (29,7%)	17,61 [12,85; NA]	40/193 (20,7%)	NA [17,35; NA]	1,65 [1,02; 2,64] p=0,0404	1,43 [1,01; 2,02] p=0,0408	9,00% [0,50%; 17,40%] p=0,0373	1,31 [0,87; 1,97] p=0,1911
Physische Funktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0418								
<65 Jahre	33/108 (30,6%)	NA [12,85; NA]	27/97 (27,8%)	NA [10,15; NA]	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6698	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6696	2,70% [-9,70%; 15,20%] p=0,6685	0,95 [0,57; 1,58] p=0,8417
\geq 65 Jahre	25/87 (28,7%)	14,85 [10,05; NA]	13/96 (13,5%)	NA [17,35; NA]	2,57 [1,22; 5,43] p=0,0116	2,12 [1,16; 3,88] p=0,0147	15,20% [3,50%; 26,90%] p=0,0110	2,20 [1,13; 4,31] p=0,0210

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	17,61 [9,43; NA]	56/193 (29,0%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,97; 2,25] p=0,0685	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0717	8,80% [-0,70%; 18,20%] p=0,0685	1,17 [0,83; 1,67] p=0,3733
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0436								
<65 Jahre	41/108 (38,0%)	NA [9,20; NA]	34/97 (35,1%)	NA [5,52; NA]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6664	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6663	2,90% [-10,30%; 16,10%] p=0,6652	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6210
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	12,95 [5,82; NA]	22/96 (22,9%)	NA [17,35; NA]	2,06 [1,08; 3,91] p=0,0274	1,66 [1,05; 2,61] p=0,0299	15,00% [1,80%; 28,20%] p=0,0260	1,81 [1,05; 3,10] p=0,0319
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0085								
Liste A	53/147 (36,1%)	17,61 [9,43; NA]	49/146 (33,6%)	17,35 [7,49; NA]	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6548	1,07 [0,79; 1,47] p=0,6545	2,50% [-8,40%; 13,40%] p=0,6541	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7217
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [1,94; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	4,44 [1,66; 11,90] p=0,0022	2,94 [1,38; 6,25] p=0,0051	28,90% [11,50%; 46,20%] p=0,0011	3,39 [1,44; 7,99] p=0,0053

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0030. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,45 [1,41; 4,27]; p=0,0015). In der Kategorie >65 kg bis 85 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,49; 1,27]; p=0,3235). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,48 [1,09; 5,64]; p=0,0295). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0315. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,50; 1,18]; p=0,2316). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,98; 2,65]; p=0,0584). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0261. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,50; 1,17]; p=0,2100). In der Kategorie ≥ 65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [0,96; 2,52]; p=0,0718). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

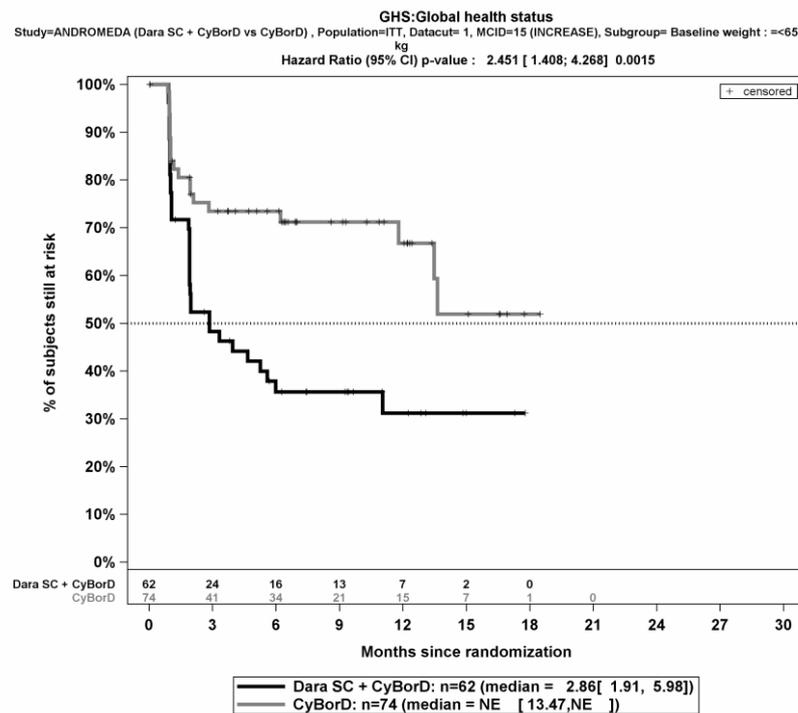
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0184. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,65; 1,28]; p=0,5829). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,08 [1,14; 3,77]; p=0,0168). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0418. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,57; 1,58]; p=0,8417). In der Kategorie ≥ 65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,20 [1,13; 4,31]; p=0,0210). 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* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,56; 1,41]; p=0,6210). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [1,05; 3,10]; p=0,0319). 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* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0085. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,63; 1,38]; p=0,7217). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,39 [1,44; 7,99]; p=0,0053). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

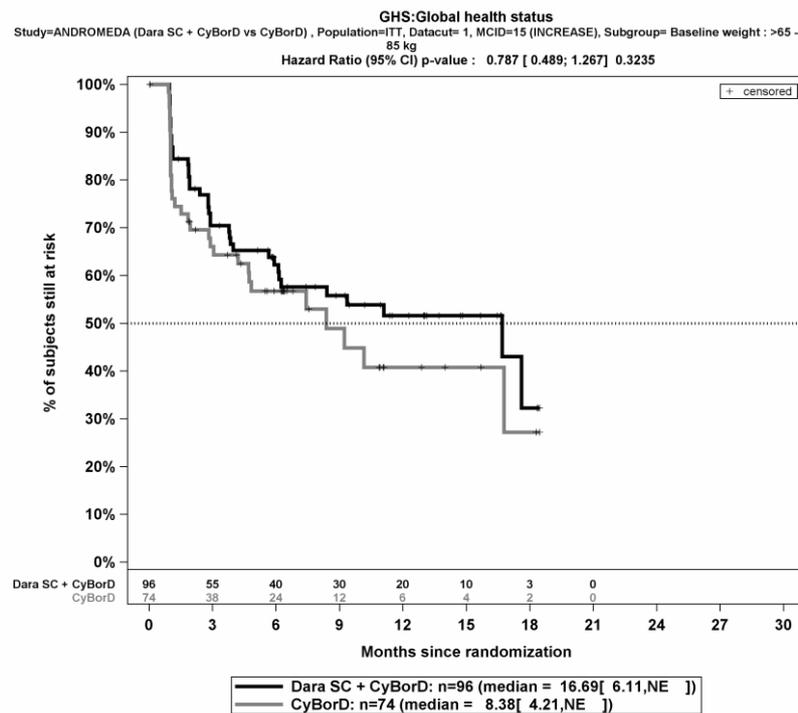
Die Abbildung 4-379, die Abbildung 4-380, die Abbildung 4-381, die Abbildung 4-382, die Abbildung 4-383, die Abbildung 4-384, die Abbildung 4-385, die Abbildung 4-386, die Abbildung 4-387, die Abbildung 4-388, die Abbildung 4-389, die Abbildung 4-390, die Abbildung 4-391, die Abbildung 4-392 und die Abbildung 4-393 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

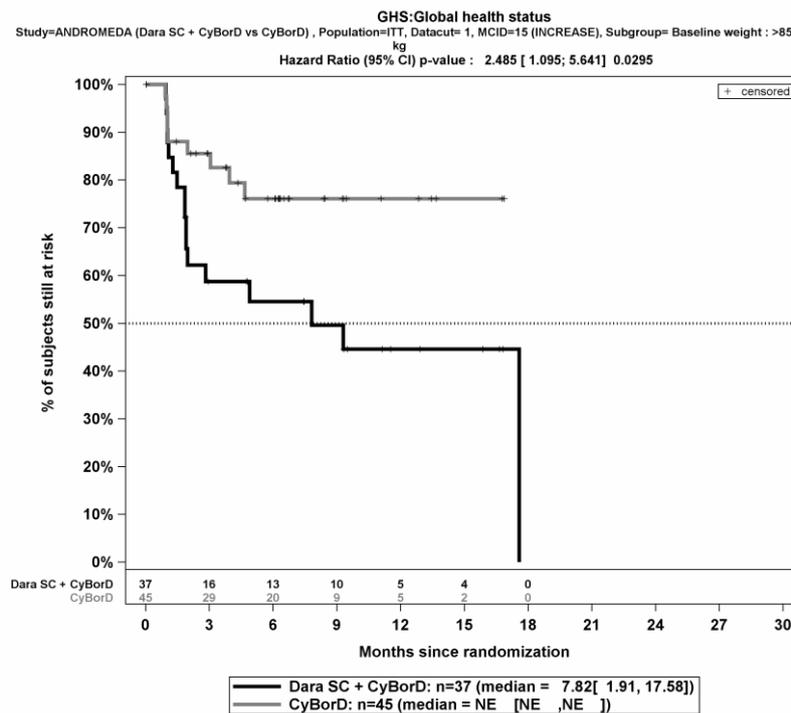
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

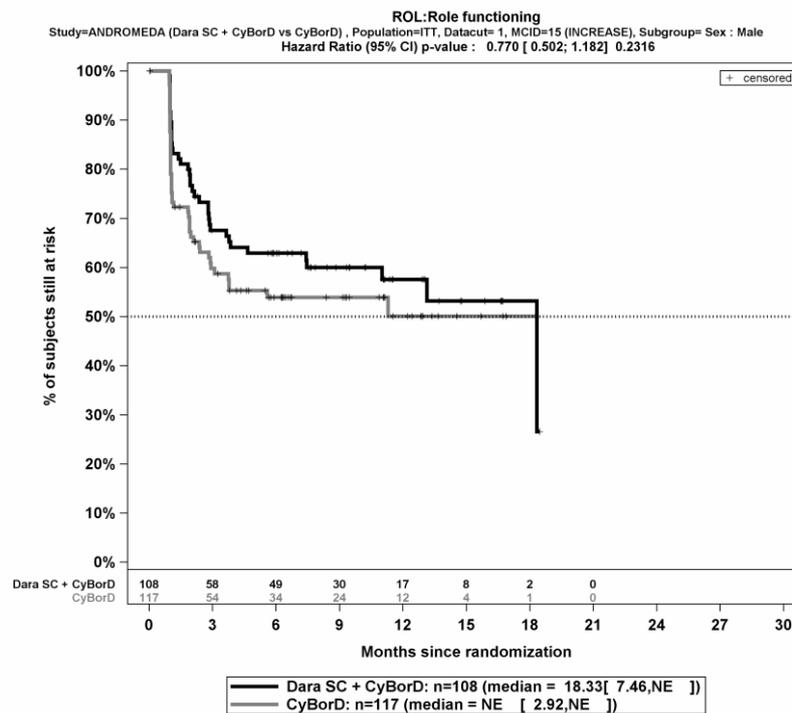
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

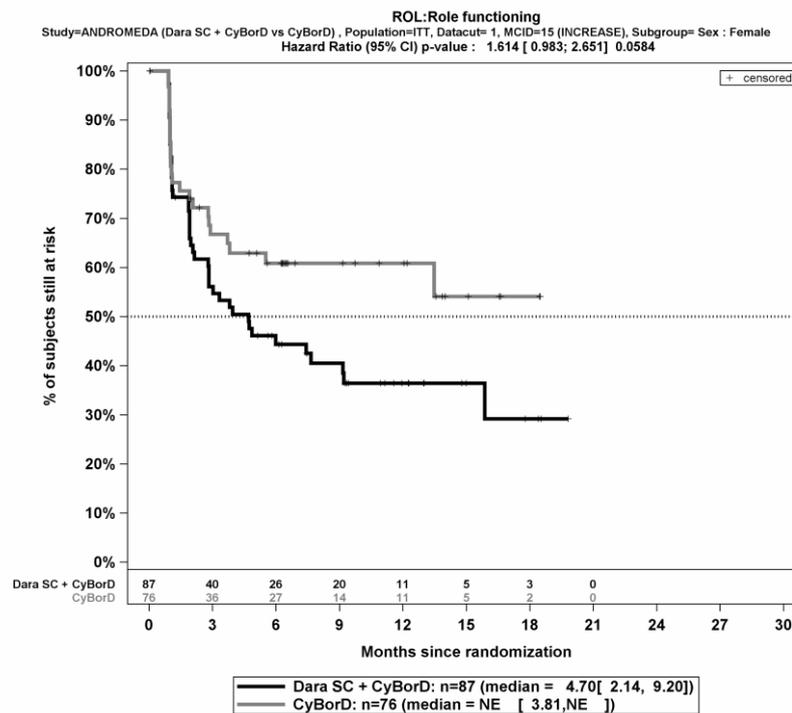
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

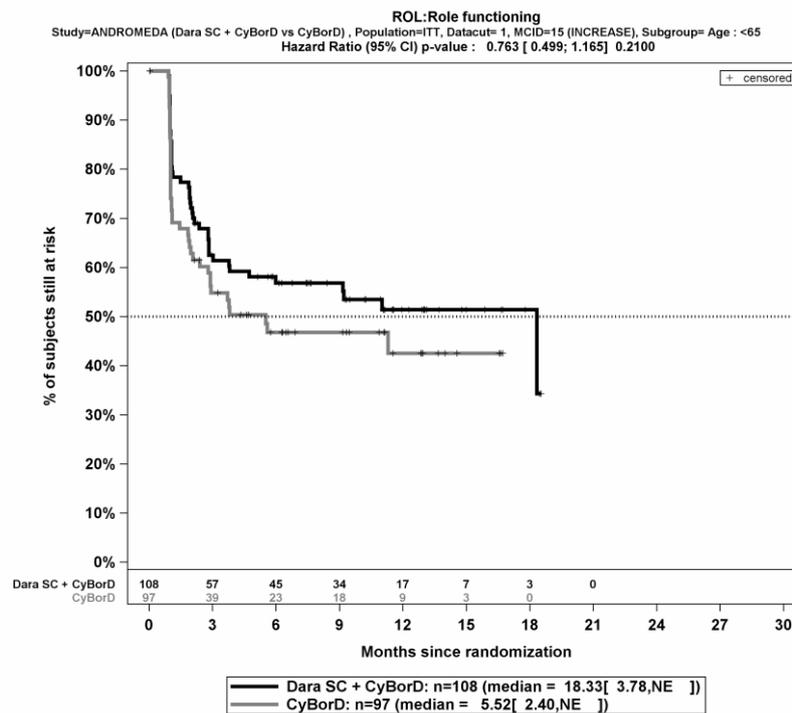
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

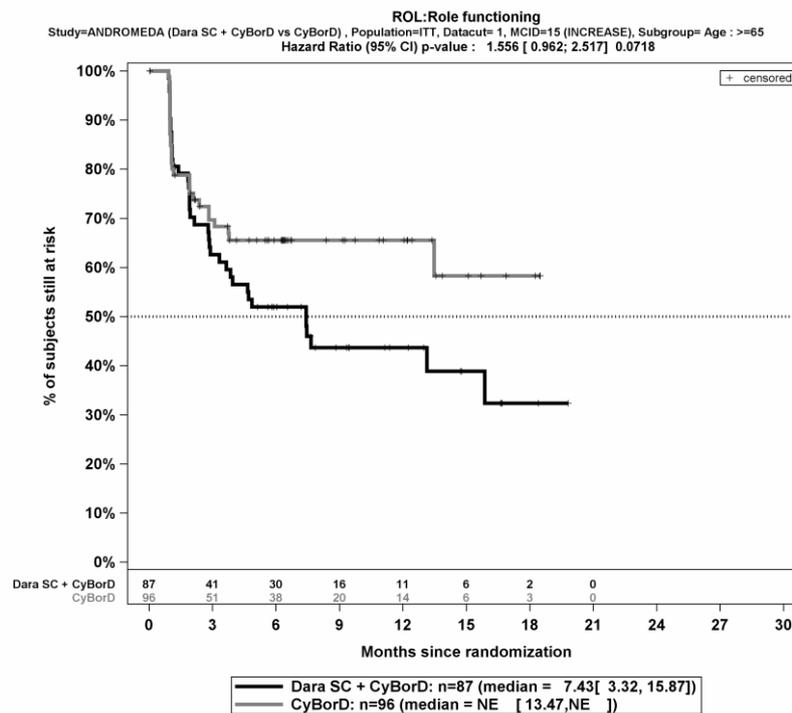
Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

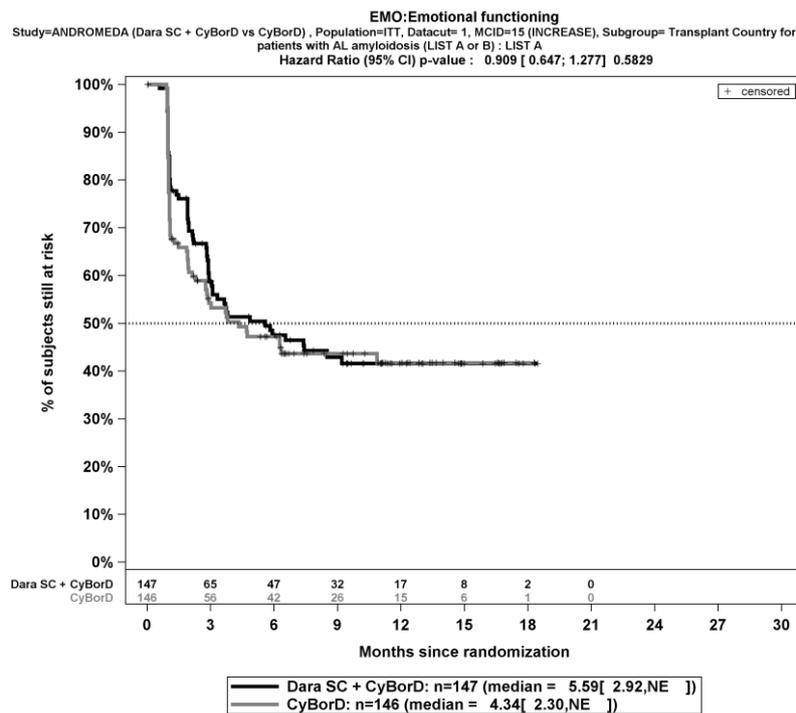
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

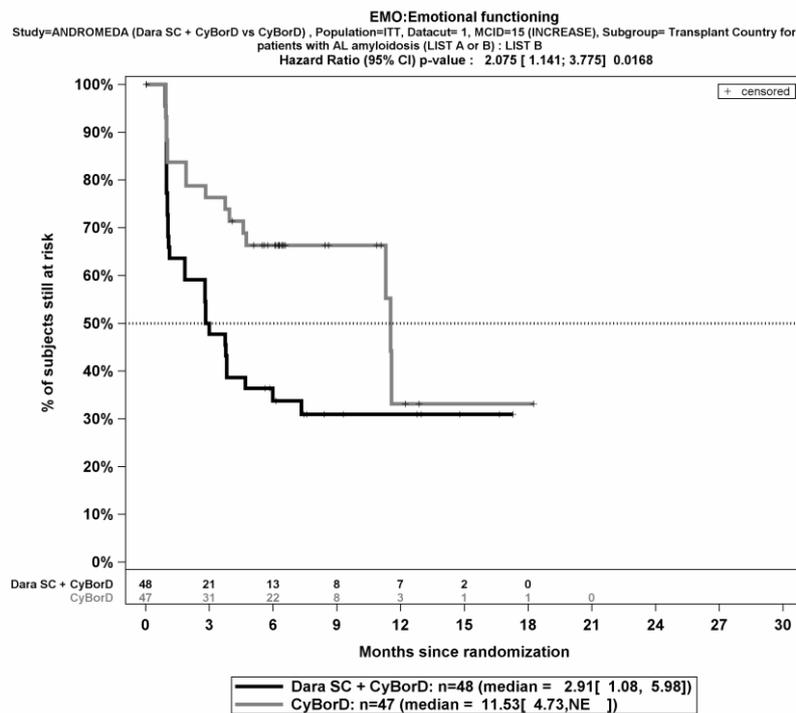
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

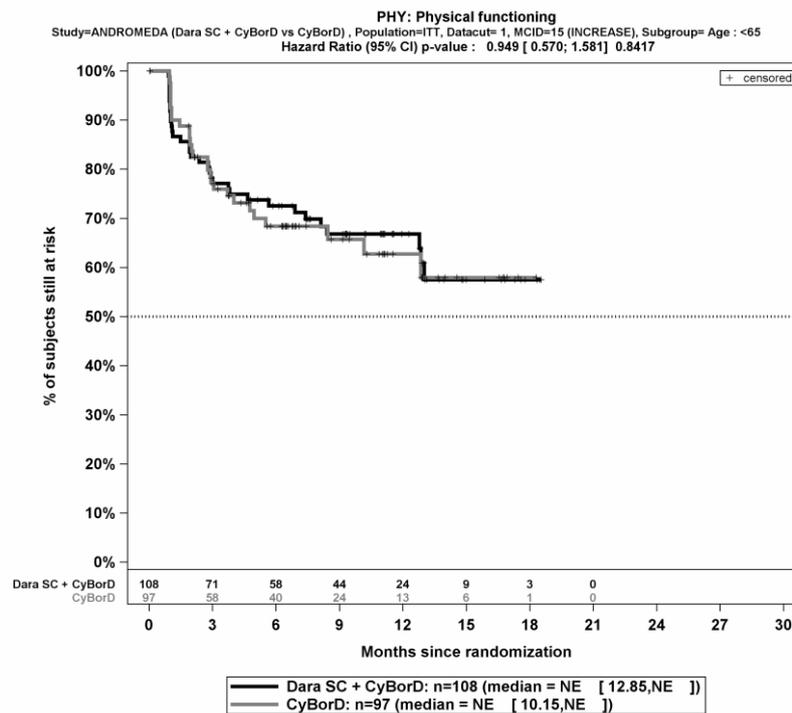
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

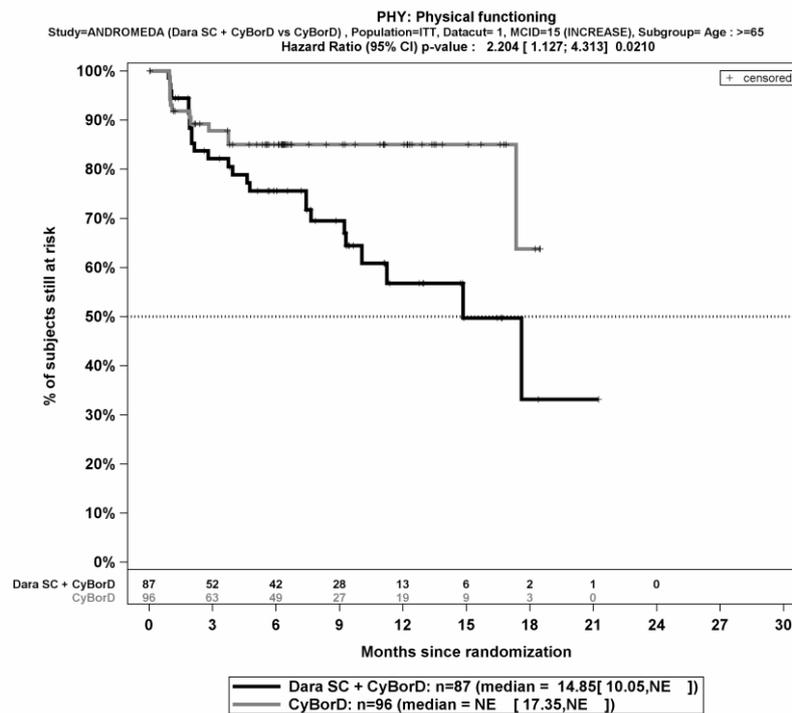
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

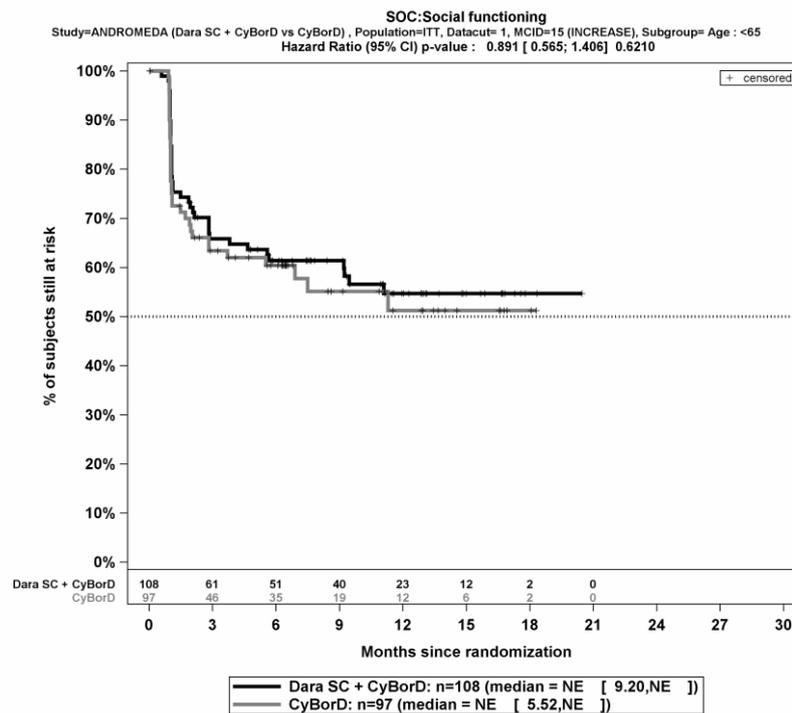
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

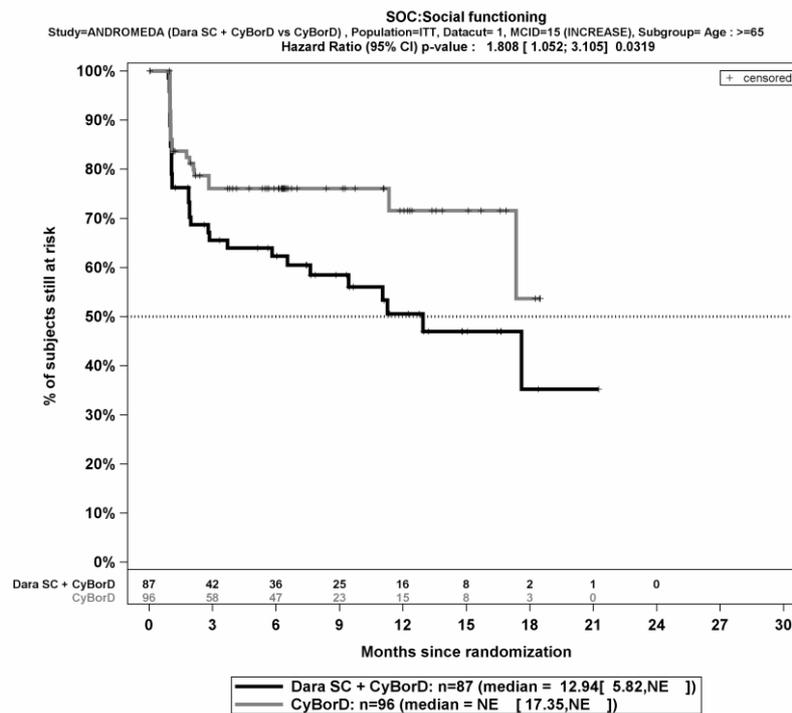
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

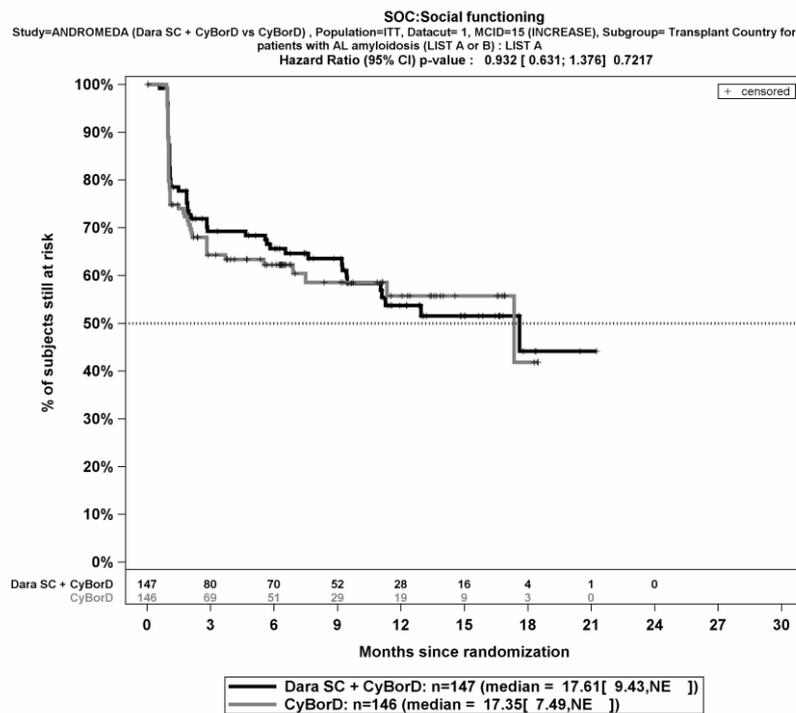
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

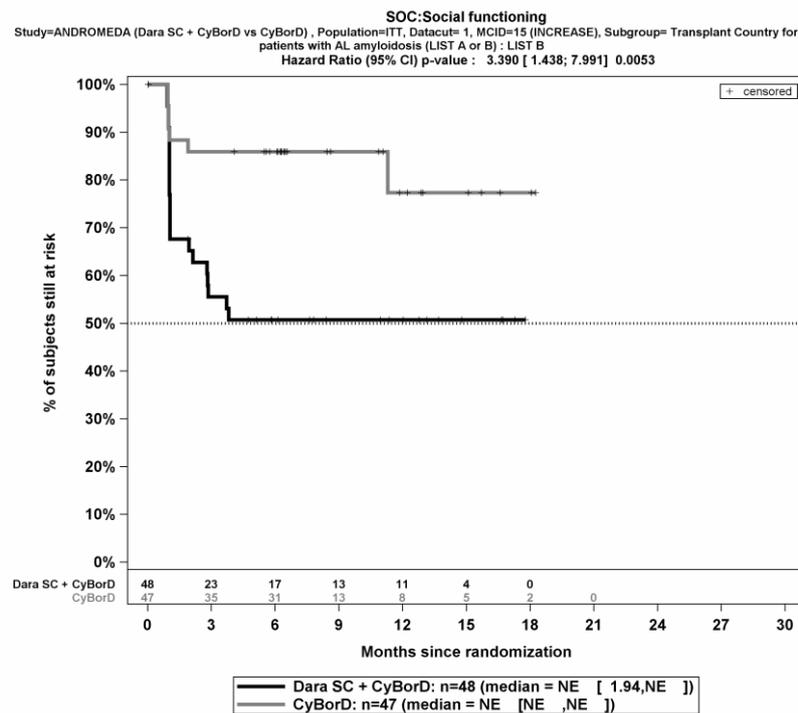
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 PunkteTabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	102/195 (52,3%)	4,70 [2,83; 7,36]	112/193 (58,0%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,80 [0,54; 1,19] p=0,2733	0,91 [0,76; 1,08] p=0,2765	-5,50% [-15,50%; 4,40%] p=0,2757	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2950
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0362								
<65 Jahre	60/108 (55,6%)	3,94 [2,17; 7,36]	51/97 (52,6%)	3,78 [2,83; 11,53]	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6699	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6699	3,00% [-10,70%; 16,60%] p=0,6691	1,07 [0,73; 1,55] p=0,7385
\geq 65 Jahre	42/87 (48,3%)	4,96 [2,23; 11,04]	61/96 (63,5%)	1,97 [1,84; 2,92]	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0381	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0422	-15,30% [-29,50%; -1,00%] p=0,0357	0,60 [0,41; 0,90] p=0,0125
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0407								
\leq 65 kg	30/62 (48,4%)	5,58 [2,30; NA]	46/74 (62,2%)	2,79 [1,91; 3,29]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1084	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1162	-13,80% [-30,40%; 2,90%] p=0,1047	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0497
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	2,79 [1,94; 5,13]	37/74 (50,0%)	4,27 [2,79; 14,55]	1,40 [0,76; 2,58] p=0,2806	1,17 [0,88; 1,55] p=0,2869	8,30% [-6,70%; 23,40%] p=0,2784	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3798

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	16/37 (43,2%)	7,42 [2,96; NA]	29/45 (64,4%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,42 [0,17; 1,03] p=0,0564	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0678	-21,20% [-42,40%; 0,00%] p=0,0502	0,51 [0,27; 0,94] p=0,0303
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0253								
Liste A	52/147 (35,4%)	17,61 [7,39; NA]	56/146 (38,4%)	11,53 [4,27; NA]	0,88 [0,55; 1,42] p=0,5974	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5970	-3,00% [-14,00%; 8,10%] p=0,5966	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4019
Liste B	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/47 (55,3%)	3,75 [2,79; 12,22]	0,27 [0,11; 0,64] p=0,0027	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0049	-30,30% [-49,10%; -11,60%] p=0,0015	0,37 [0,19; 0,74] p=0,0049
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	5,58 [3,94; 7,85]	110/193 (57,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2447	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2467	-5,90% [-15,90%; 4,10%] p=0,2451	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0852

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0255								
Liste A	78/147 (53,1%)	5,36 [3,75; 7,62]	77/146 (52,7%)	4,14 [2,92; 5,82]	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9561	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9560	0,30% [-11,10%; 11,80%] p=0,9560	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4352
Liste B	21/48 (43,8%)	5,98 [2,79; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,91; 4,21]	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0096	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0124	-26,50% [-45,60%; -7,30%] p=0,0068	0,45 [0,26; 0,78] p=0,0046
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0307								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	12,26 [1,91; NA]	13/19 (68,4%)	2,23 [0,95; 3,75]	0,41 [0,11; 1,59] p=0,2006	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2134	-21,40% [-53,00%; 10,30%] p=0,1854	0,29 [0,11; 0,79] p=0,0154
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	5,55 [3,61; 7,62]	82/147 (55,8%)	4,21 [2,86; 6,08]	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6258	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6257	-2,90% [-14,50%; 8,70%] p=0,6251	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2563
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/195 (56,9%)	2,79 [1,91; 3,09]	115/193 (59,6%)	2,86 [2,00; 3,75]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6238	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6233	-2,50% [-12,30%; 7,40%] p=0,6233	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9314
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0141								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	4,43 [1,97; NA]	46/74 (62,2%)	2,66 [1,41; 3,68]	0,54 [0,27; 1,06] p=0,0734	0,75 [0,55; 1,04] p=0,0811	-15,40% [-32,00%; 1,20%] p=0,0696	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0715

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	1,97 [1,81; 2,83]	37/74 (50,0%)	3,81 [2,79; 10,91]	1,82 [0,98; 3,38] p=0,0567	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0649	14,60% [-0,30%; 29,50%] p=0,0547	1,58 [1,05; 2,37] p=0,0289
>85 kg	20/37 (54,1%)	2,00 [1,08; NA]	32/45 (71,1%)	2,37 [1,91; 3,84]	0,48 [0,19; 1,19] p=0,1127	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1252	-17,10% [-37,90%; 3,80%] p=0,1082	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3430
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0192								
Liste A	87/147 (59,2%)	2,17 [1,91; 3,06]	82/146 (56,2%)	3,52 [2,79; 4,14]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6016	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6012	3,00% [-8,30%; 14,30%] p=0,6008	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2483
Liste B	24/48 (50,0%)	4,01 [1,08; NA]	33/47 (70,2%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,42 [0,18; 0,99] p=0,0455	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0494	-20,20% [-39,50%; -1,00%] p=0,0397	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0547
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0362. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,73; 1,55]; p=0,7385). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,41; 0,90]; p=0,0125). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0407. In der Kategorie *\leq 65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,40; 1,00]; p=0,0497). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,80; 1,83]; p=0,3798). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,27; 0,94]; p=0,0303). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0253. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,58; 1,24]; p=0,4019). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,19; 0,74]; p=0,0049). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

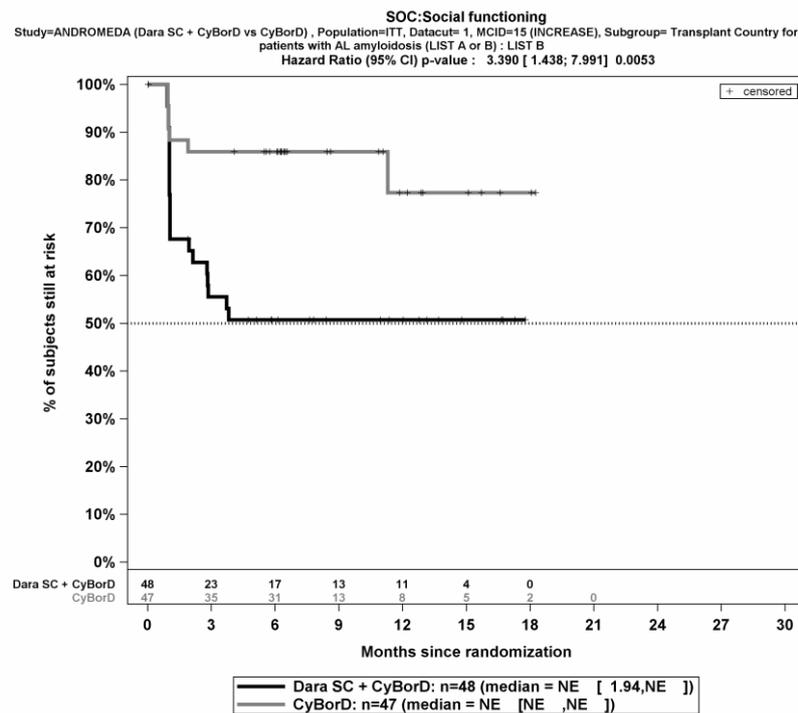
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0255. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,64; 1,21]; p=0,4352). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,26; 0,78]; p=0,0046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0307. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,11; 0,79]; p=0,0154). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,61; 1,14]; p=0,2563). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0141. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,41; 1,04]; p=0,0715). In der Kategorie >65 kg bis 85 kg zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [1,05; 2,37]; p=0,0289). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,43; 1,34]; p=0,3430). 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 Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0192. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,88; 1,62]; p=0,2483). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,35; 1,01]; p=0,0547). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

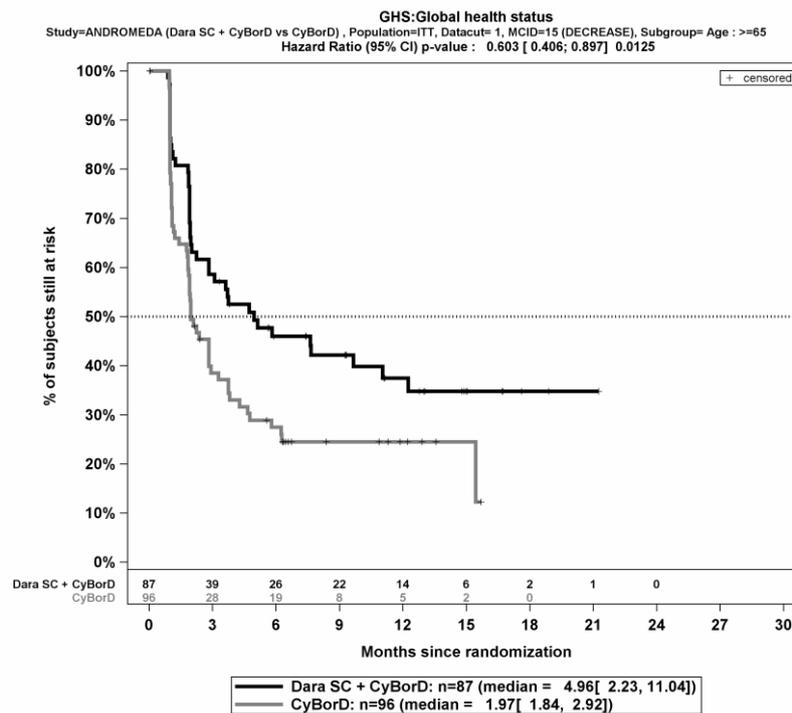
Die Abbildung 4-394, die Abbildung 4-395, die Abbildung 4-396, die Abbildung 4-397, die Abbildung 4-398, die Abbildung 4-399, die Abbildung 4-400, die Abbildung 4-401, die Abbildung 4-402, die Abbildung 4-403, die Abbildung 4-404, die Abbildung 4-405, die Abbildung 4-406, die Abbildung 4-407, die Abbildung 4-408 und die Abbildung 4-409 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

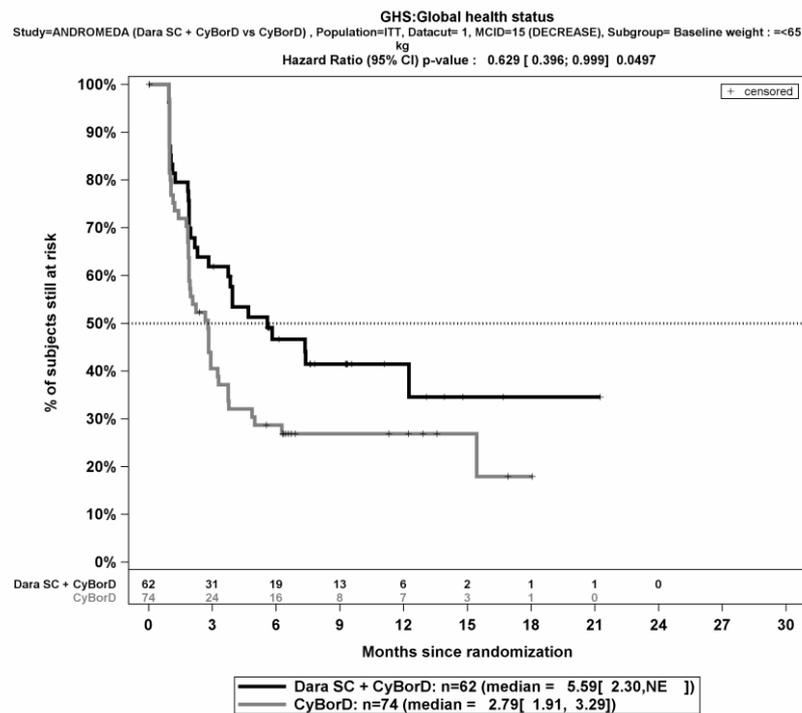
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

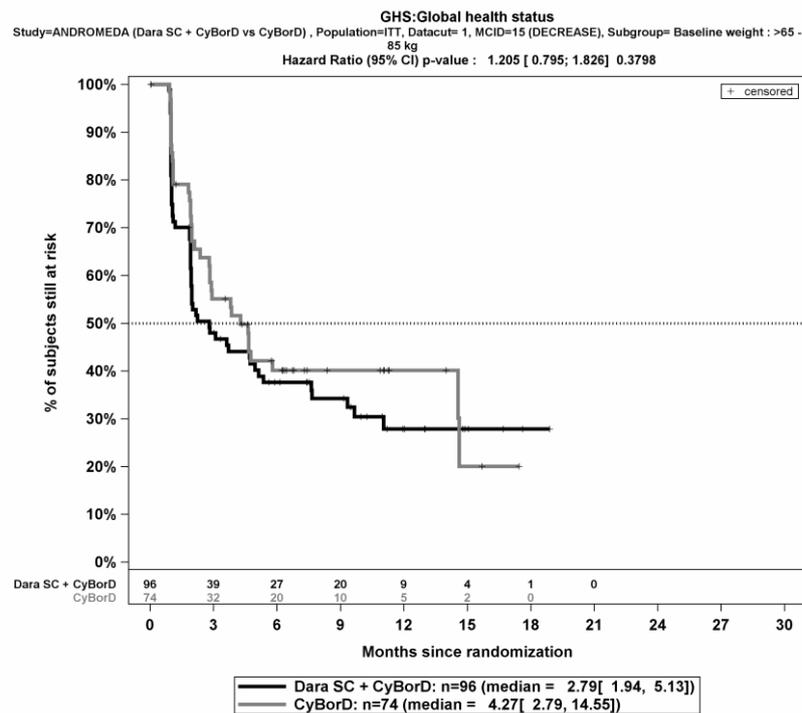
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 65 Jahre, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

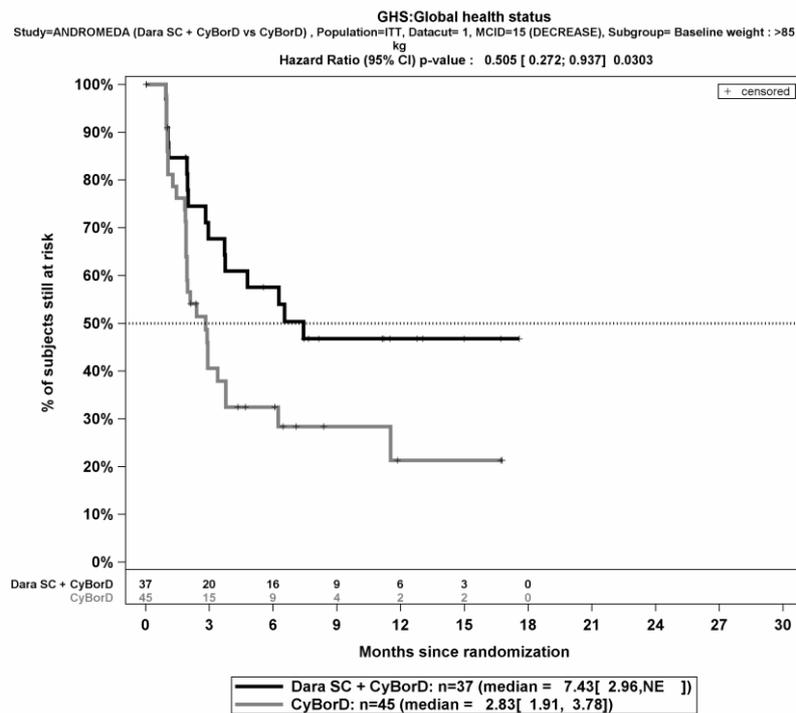
Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

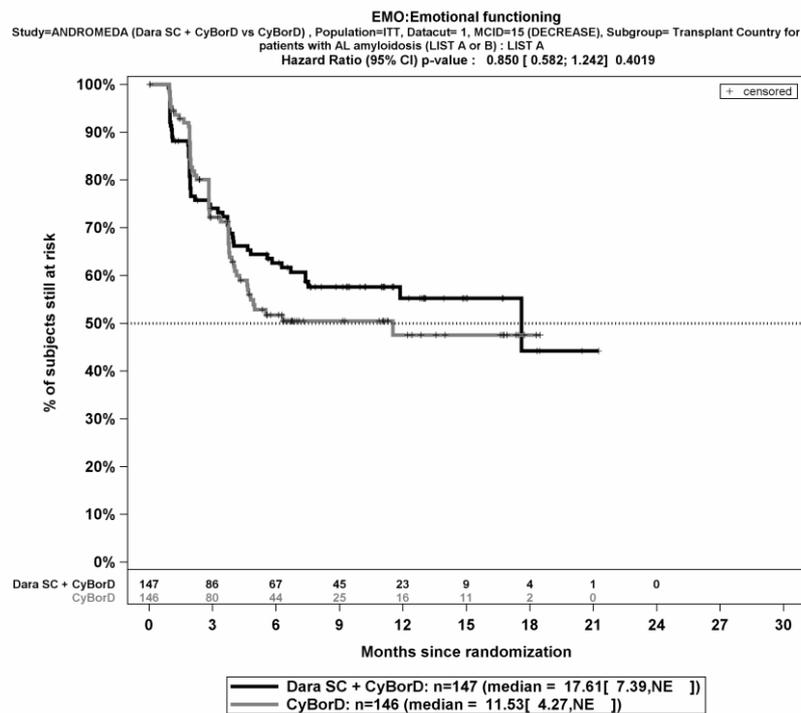
Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

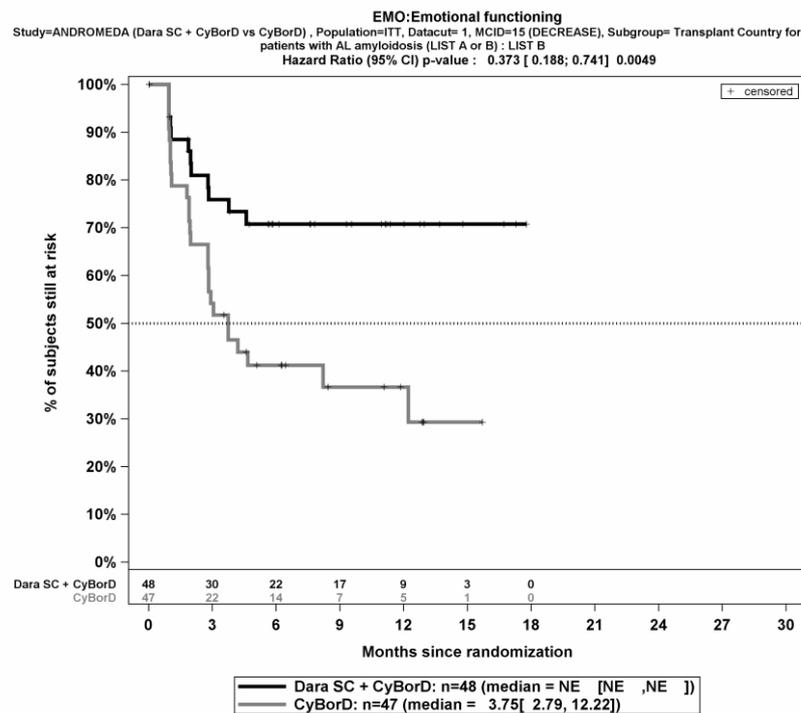
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

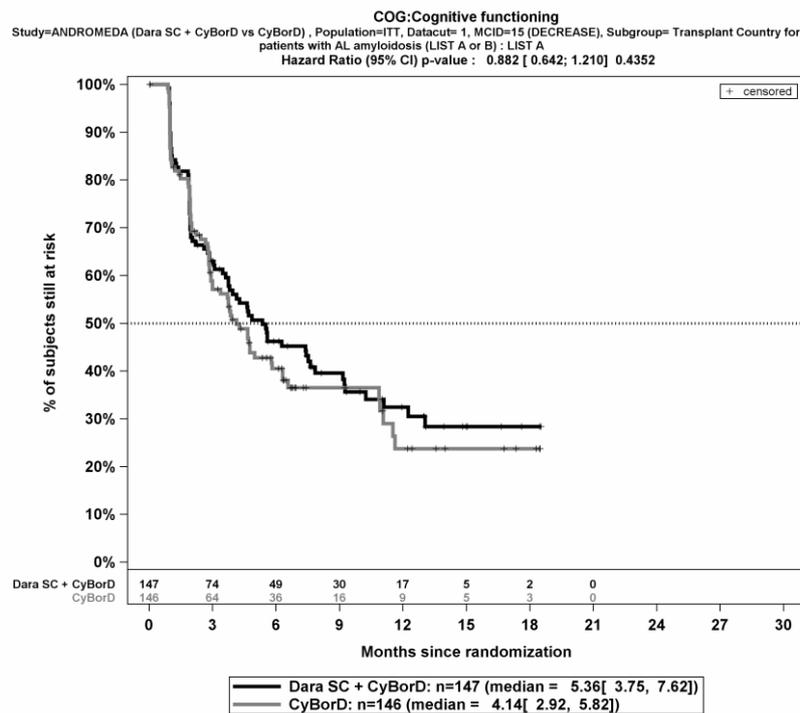
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

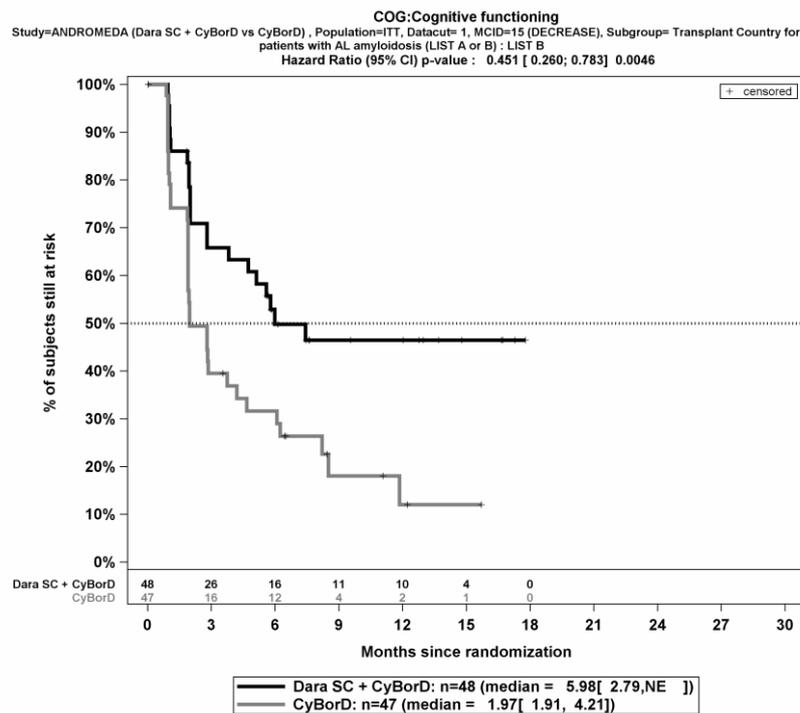
Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

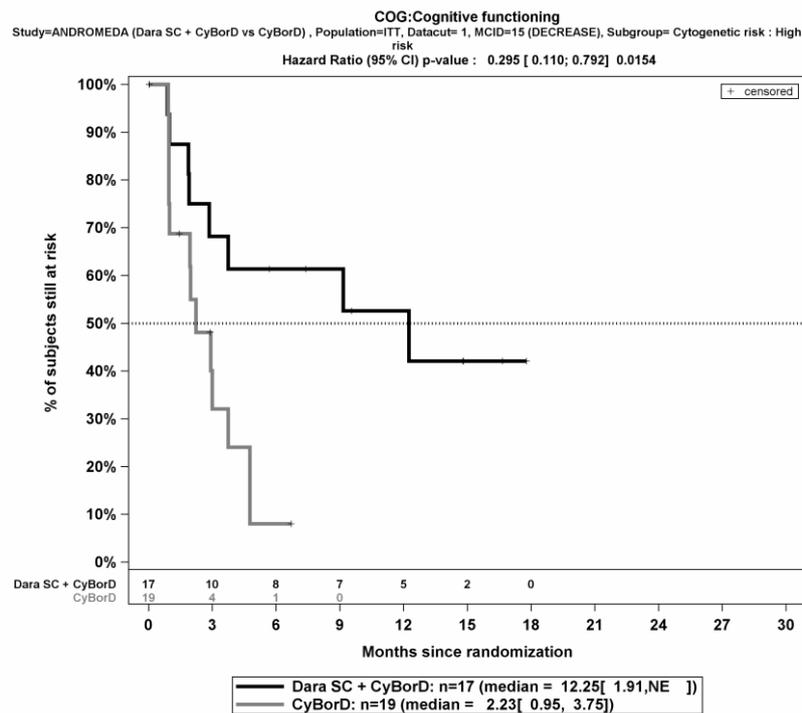
Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Kategorie Liste A, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

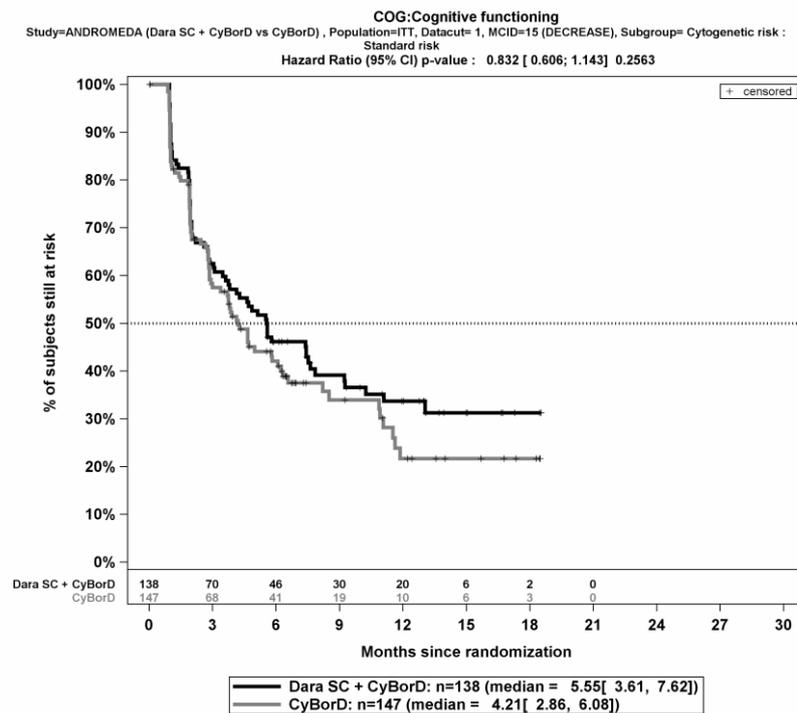
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

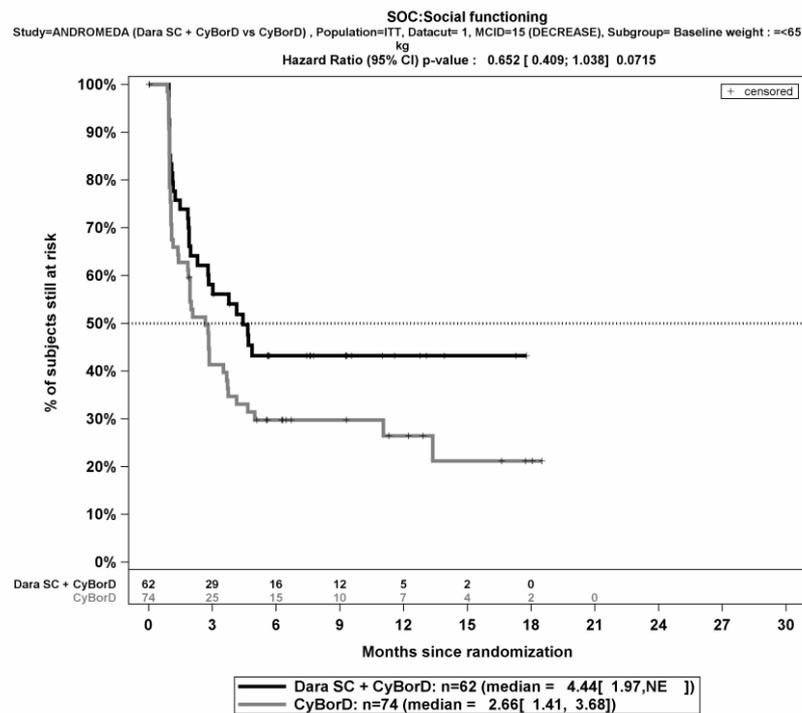
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

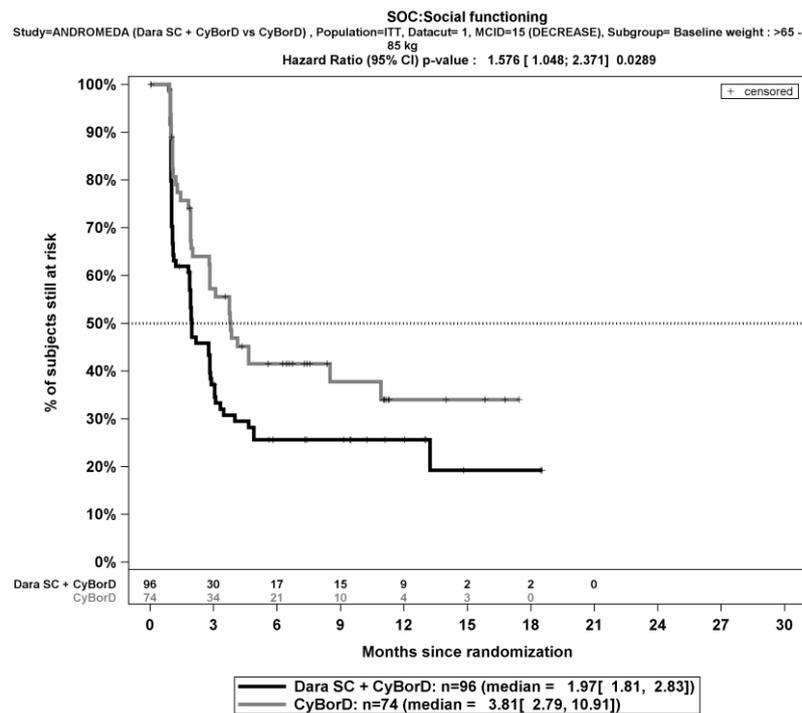
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

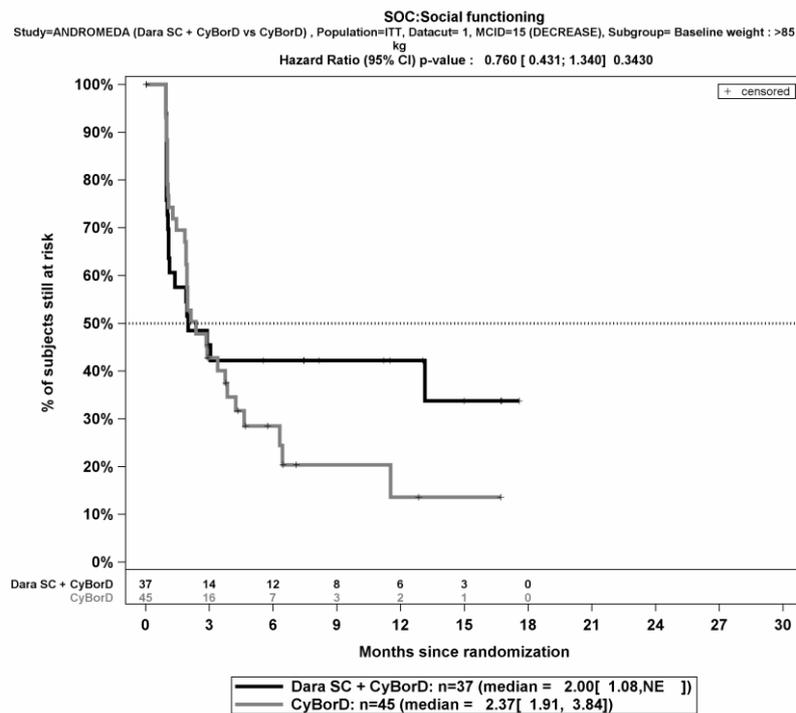
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie ≤ 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

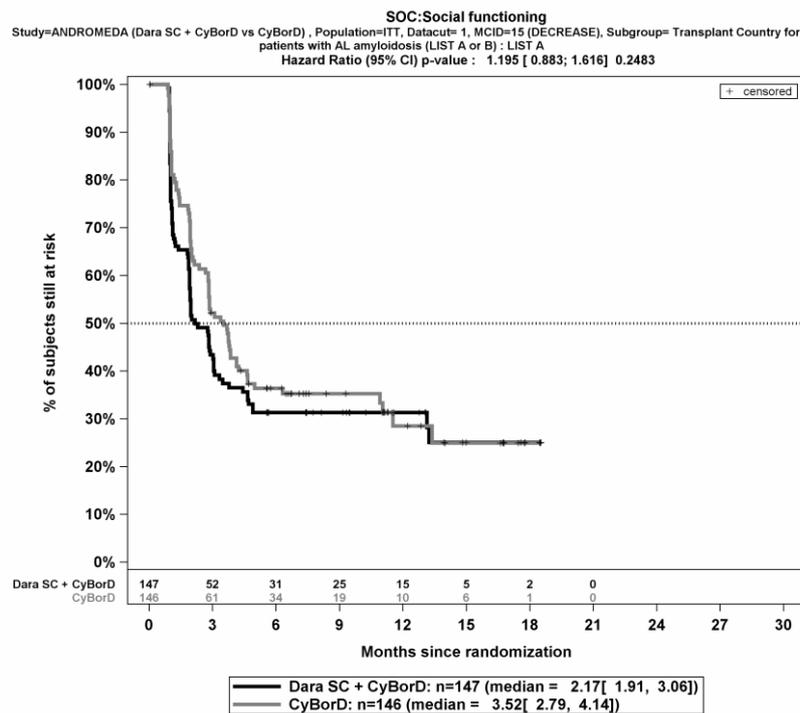
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

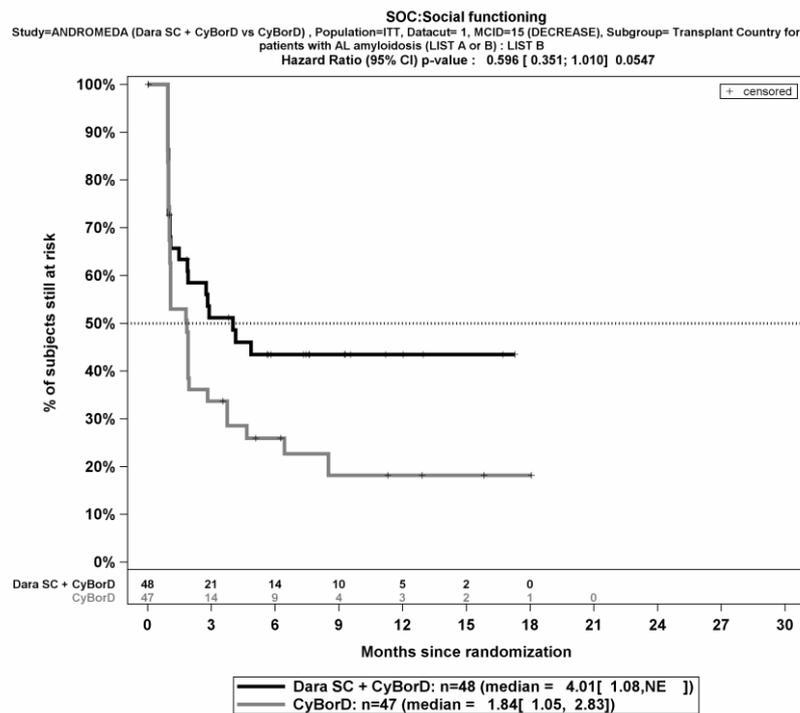
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS

Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
PCS Verbesserung \geq MCID 5 Punkte								
PCS Verbesserung \geq MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	80/195 (41,0%)	10,05 [6,50; 12,98]	58/193 (30,1%)	17,35 [15,84; NA]	1,63 [1,06; 2,50] p=0,0253	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0259	10,80% [1,50%; 20,10%] p=0,0234	1,33 [0,95; 1,88] p=0,0996
PCS Verbesserung \geq MCID 5 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0159								
anomal	22/51 (43,1%)	11,30 [6,04; NA]	11/55 (20,0%)	NA [11,04; NA]	3,03 [1,28; 7,19] p=0,0105	2,16 [1,17; 3,99] p=0,0144	23,10% [5,90%; 40,40%] p=0,0084	2,06 [0,99; 4,26] p=0,0520
normal	16/44 (36,4%)	13,01 [5,68; NA]	22/52 (42,3%)	6,50 [2,76; 17,35]	0,78 [0,34; 1,78] p=0,5550	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5556	-5,90% [-25,50%; 13,60%] p=0,5513	0,70 [0,36; 1,33] p=0,2749
MCS Verschlechterung \geq MCID 5 Punkte								
MCS Verschlechterung \geq MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	101/195 (51,8%)	3,81 [2,89; 5,52]	101/193 (52,3%)	3,81 [2,86; 4,99]	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9381	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9381	-0,40% [-10,30%; 9,50%] p=0,9381	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8740

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0074								
<=65 kg	28/62 (45,2%)	4,14 [2,30; NA]	44/74 (59,5%)	2,89 [1,94; 4,01]	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0974	0,76 [0,55; 1,06] p=0,1051	-14,30% [-31,00%; 2,40%] p=0,0931	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1296
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	2,86 [2,00; 4,73]	29/74 (39,2%)	8,38 [4,14; NA]	2,17 [1,17; 4,03] p=0,0136	1,49 [1,07; 2,07] p=0,0183	19,10% [4,30%; 34,00%] p=0,0116	1,68 [1,07; 2,63] p=0,0240
>85 kg	17/37 (45,9%)	9,46 [2,96; NA]	28/45 (62,2%)	2,89 [2,00; 6,24]	0,52 [0,21; 1,25] p=0,1430	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1542	-16,30% [-37,70%; 5,10%] p=0,1363	0,59 [0,32; 1,08] p=0,0866
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte								
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	41/195 (21,0%)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,07; 3,29] p=0,0256	1,67 [1,06; 2,62] p=0,0277	8,40% [1,10%; 15,60%] p=0,0243	1,56 [0,94; 2,59] p=0,0880
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0271								
ja	31/140 (22,1%)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,56; 6,79] p=0,0011	2,76 [1,45; 5,26] p=0,0021	14,10% [5,90%; 22,40%] p=0,0008	2,51 [1,26; 5,00] p=0,0089
nein	10/55 (18,2%)	NA [13,01; NA]	13/56 (23,2%)	NA [16,79; NA]	0,73 [0,29; 1,85] p=0,5150	0,78 [0,38; 1,63] p=0,5150	-5,00% [-20,10%; 10,00%] p=0,5119	0,75 [0,33; 1,71] p=0,4939

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

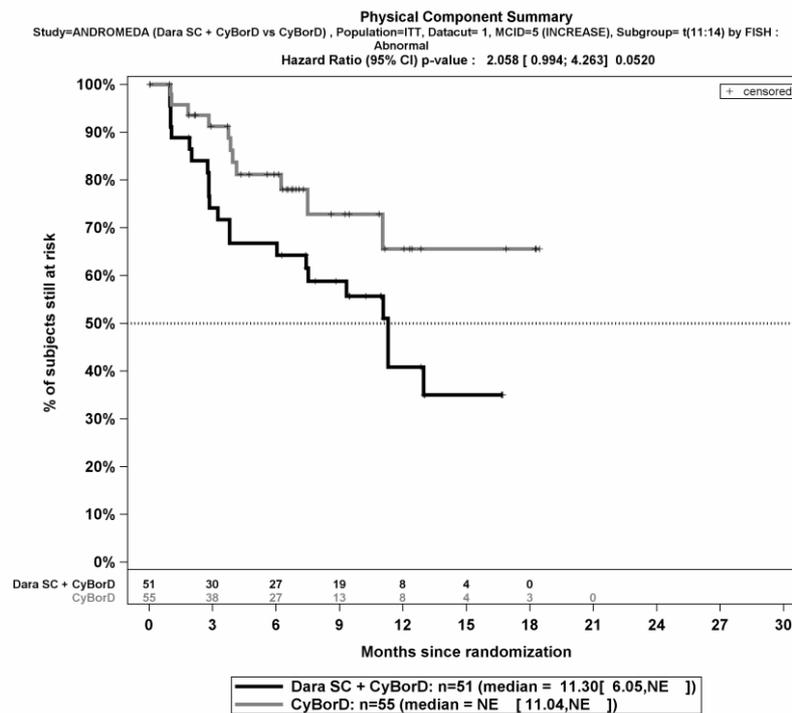
Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verbesserung: Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq *MCID 5 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,06 [0,99; 4,26]; p=0,0520). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,36; 1,33]; p=0,2749). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0074. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,43; 1,11]; p=0,1296). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [1,07; 2,63]; p=0,0240). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,32; 1,08]; p=0,0866). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10,05 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0271. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,51 [1,26; 5,00]; p=0,0089). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,33; 1,71]; p=0,4939). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

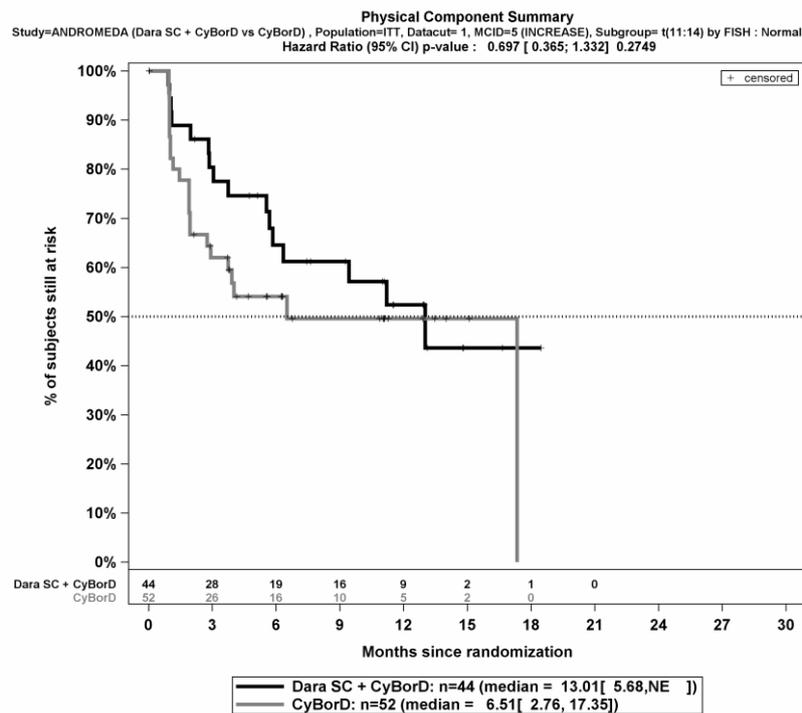
Die Abbildung 4-410, die Abbildung 4-411, die Abbildung 4-412, die Abbildung 4-413, die Abbildung 4-414, die Abbildung 4-415 und die Abbildung 4-416 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

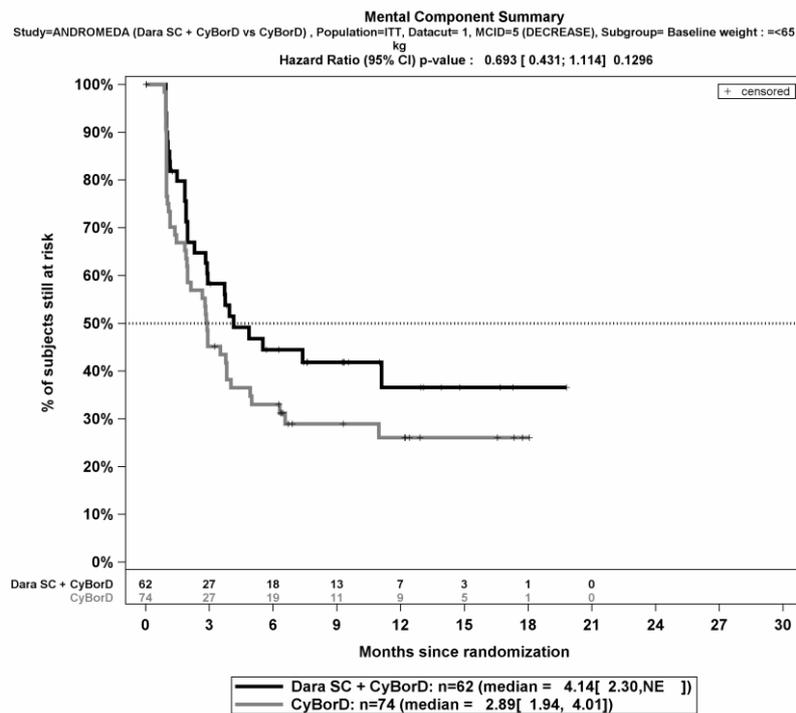
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq *MCID* 5 Punkte, Subgruppe *t(11;14)* (*FISH*), Kategorie *anomal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

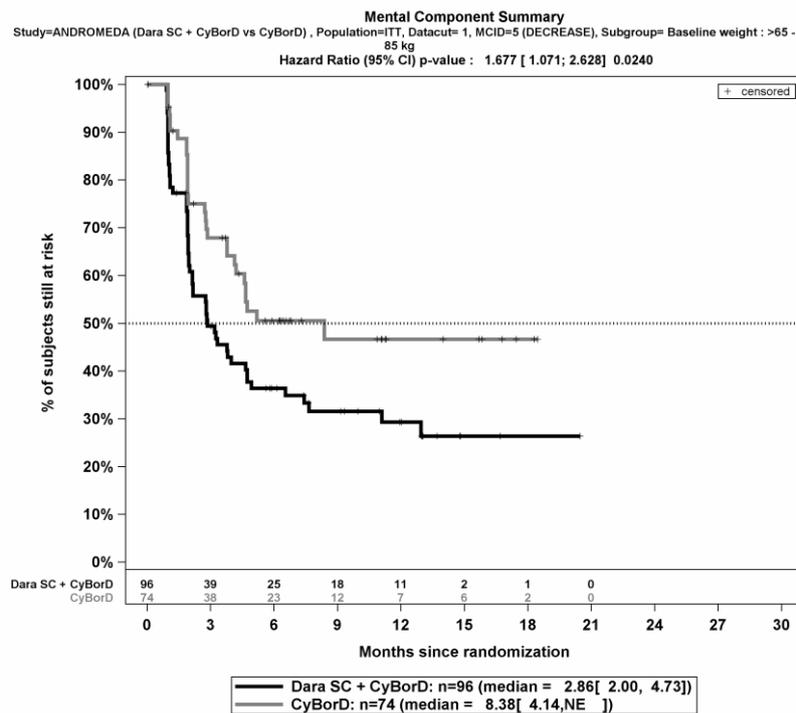
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq MCID 5 Punkte, Subgruppe *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

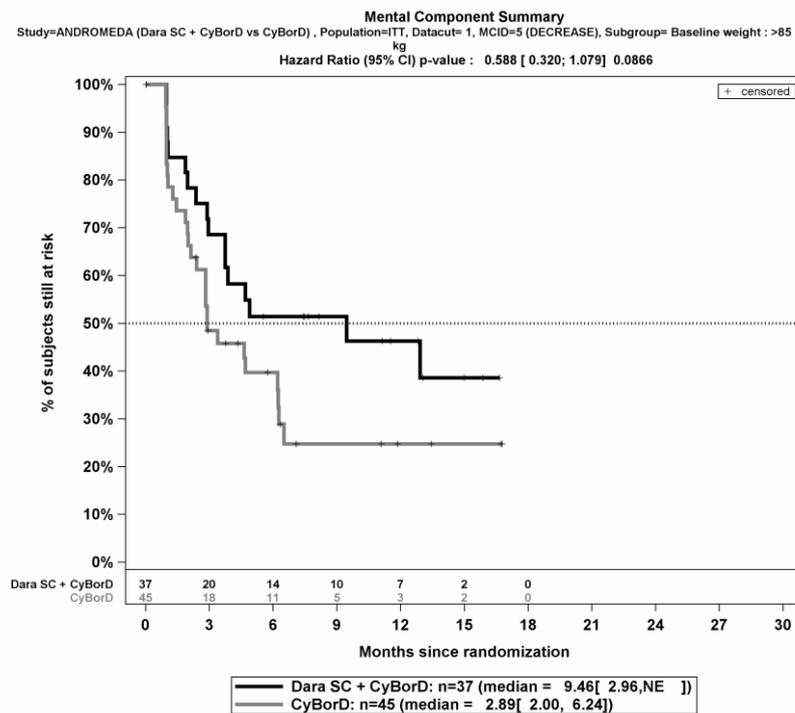
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung* \geq *MCID* 5 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie \leq 65 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

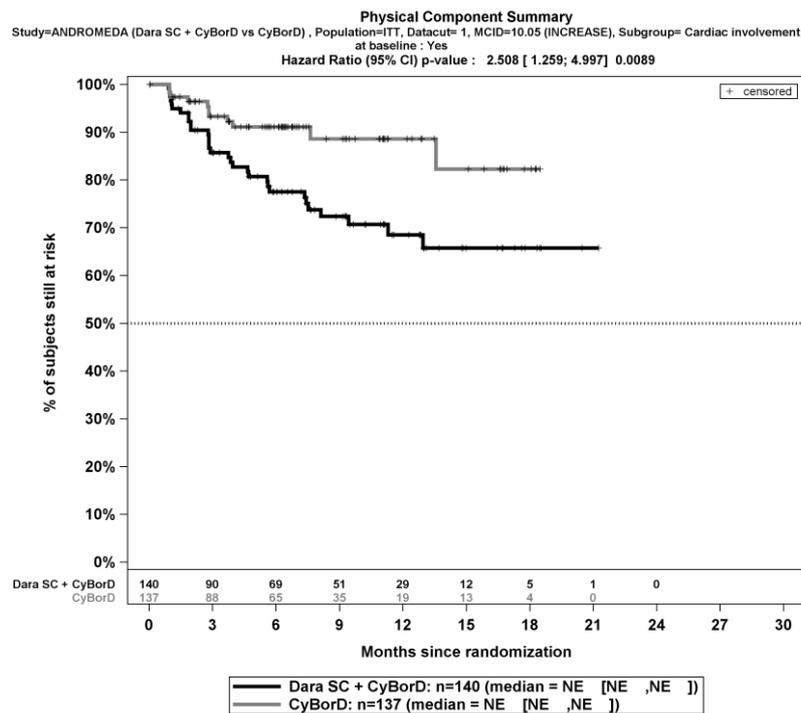
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung* \geq *MCID* 5 Punkte, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >65 kg bis 85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

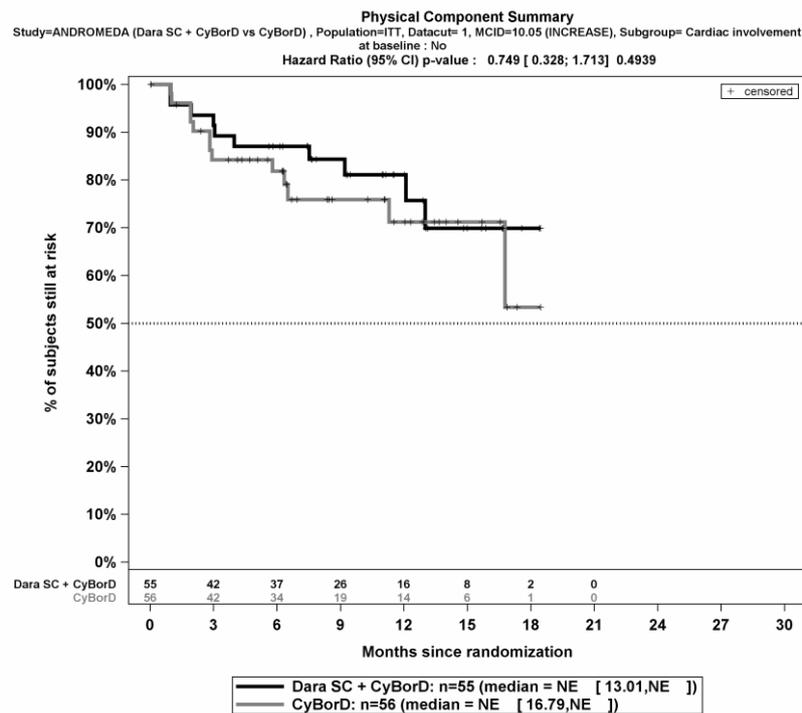
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung* \geq *MCID 5 Punkte*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie >85 kg, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung* \geq Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse**UE von besonderem Interesse**Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PT *Lymphopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	36/193 (18,7%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,77; 2,25] p=0,3238	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3235	3,80% [-3,70%; 11,30%] p=0,3208	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3263
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0046								
<60 ml/min	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,66; 16,51] p=0,0024	4,10 [1,47; 11,44] p=0,0071	20,30% [8,00%; 32,60%] p=0,0012	4,52 [1,53; 13,35] p=0,0064
>=60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	24/127 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,37; 1,40] p=0,3252	0,76 [0,43; 1,32] p=0,3268	-4,60% [-13,80%; 4,50%] p=0,3231	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3480
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829

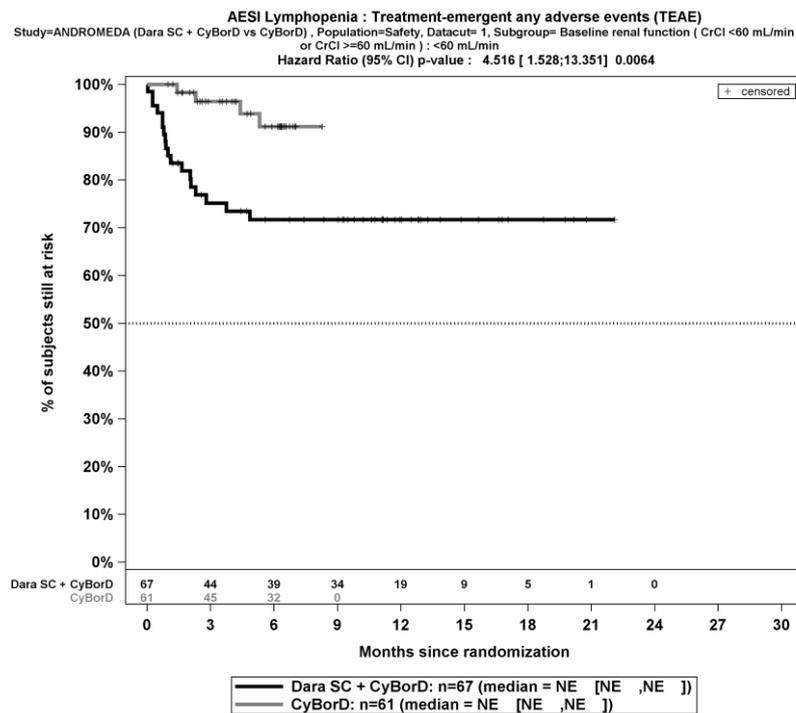
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0057								
<60 ml/min	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	7,79 [1,69; 35,89] p=0,0027	6,37 [1,51; 26,91] p=0,0117	17,60% [6,90%; 28,30%] p=0,0013	6,49 [1,48; 28,57] p=0,0134
>=60 ml/min	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2388	0,65 [0,32; 1,34] p=0,2428	-4,70% [-12,40%; 3,00%] p=0,2363	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2169
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0046. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,52 [1,53; 13,35]; p=0,0064). In der Kategorie *≥60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,41; 1,38]; p=0,3480). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0057. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,49 [1,48; 28,57]; p=0,0134). In der Kategorie *≥60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,29; 1,32]; p=0,2169). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

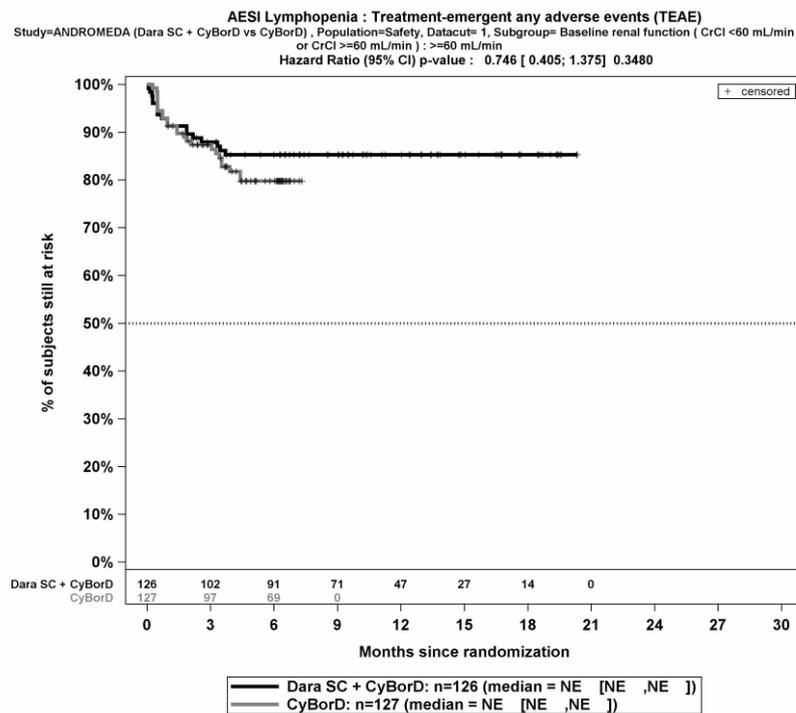
Die Abbildung 4-417, die Abbildung 4-418, die Abbildung 4-419 und die Abbildung 4-420 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PT Lymphopenie* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

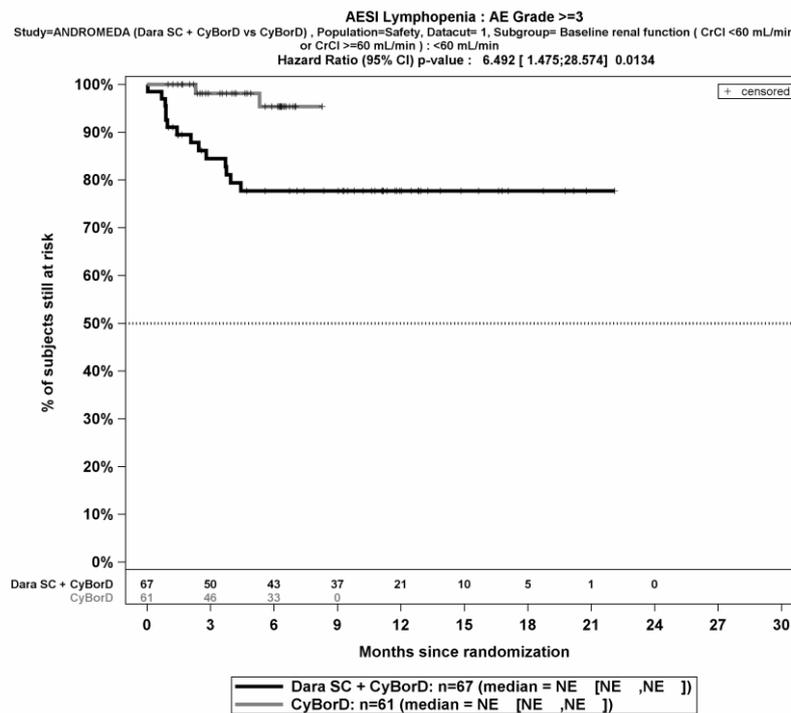
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie *<60 ml/min*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

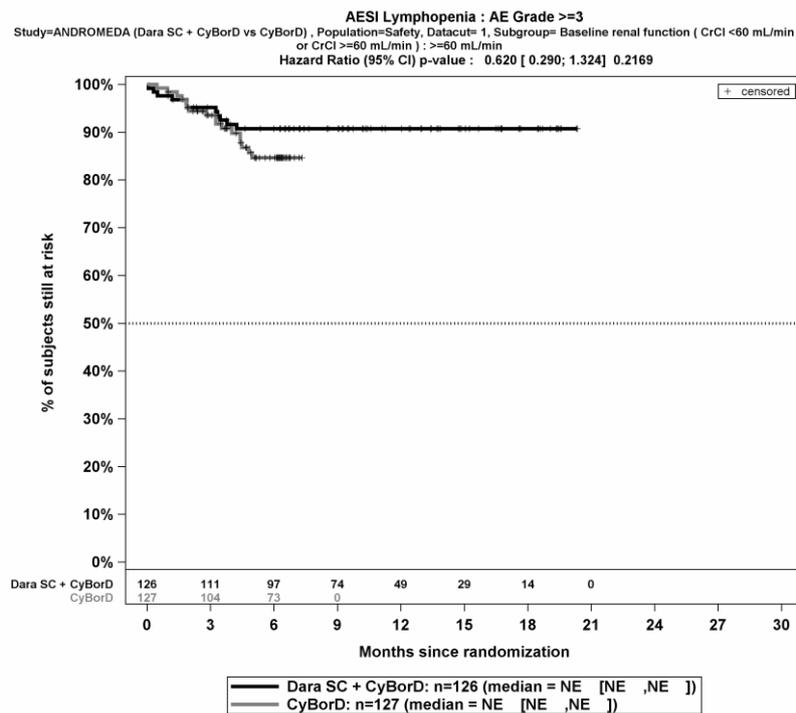
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie *>=60 ml/min*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie *<60 ml/min*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Subgruppe *Nierenfunktionsstatus*, Kategorie ≥ 60 ml/min, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

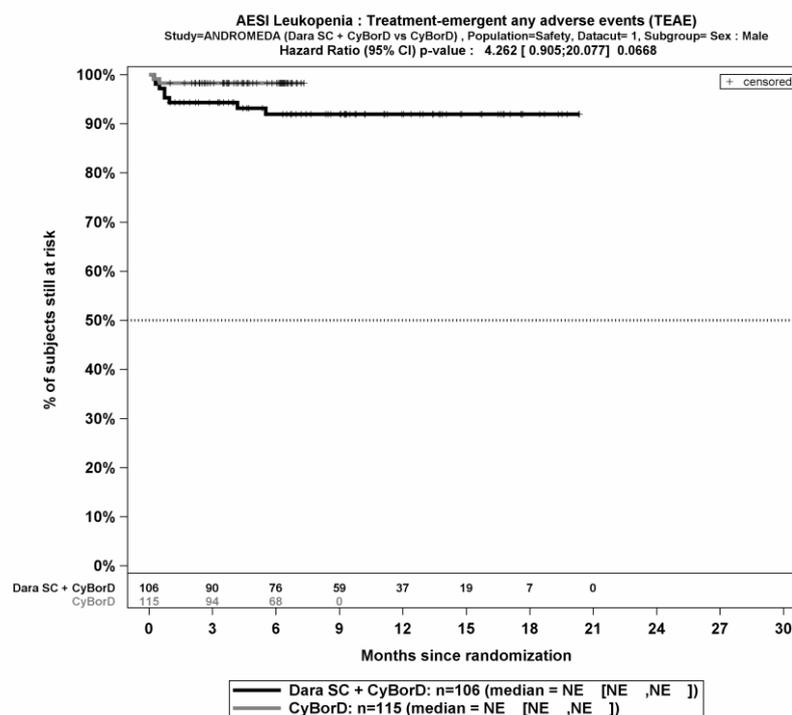
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PT *Leukopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0432								
männlich	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,61 [0,96; 22,23] p=0,0384	4,34 [0,94; 19,98] p=0,0595	5,80% [0,20%; 11,40%] p=0,0409	4,26 [0,91; 20,08] p=0,0668
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,11; 2,10] p=0,3270	0,50 [0,13; 2,04] p=0,3357	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3373	0,49 [0,12; 2,07] p=0,3347
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,26 [0,91; 20,08]; p=0,0668). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,12; 2,07]; p=0,3347). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

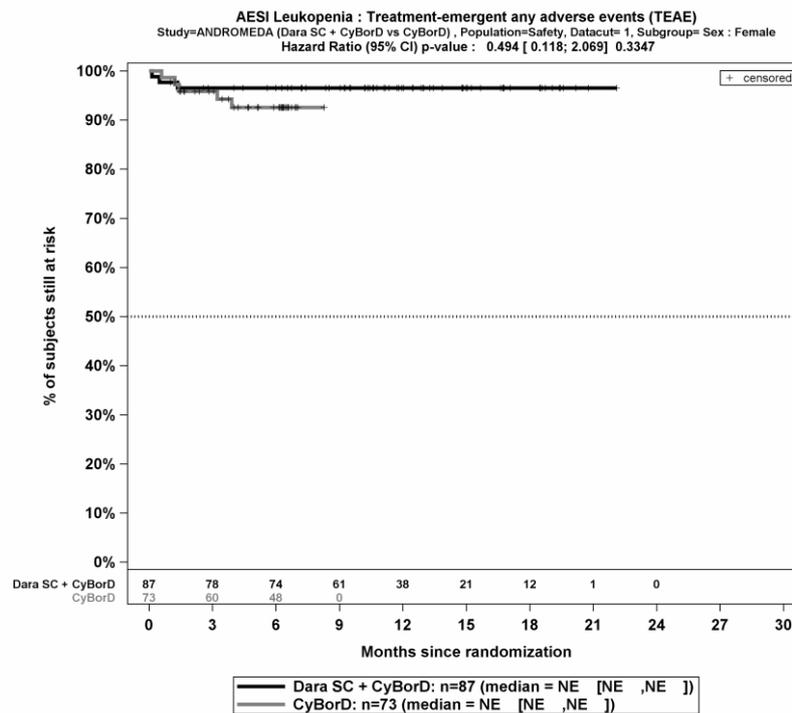
Die Abbildung 4-421 und die Abbildung 4-422 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PT Leukopenie* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

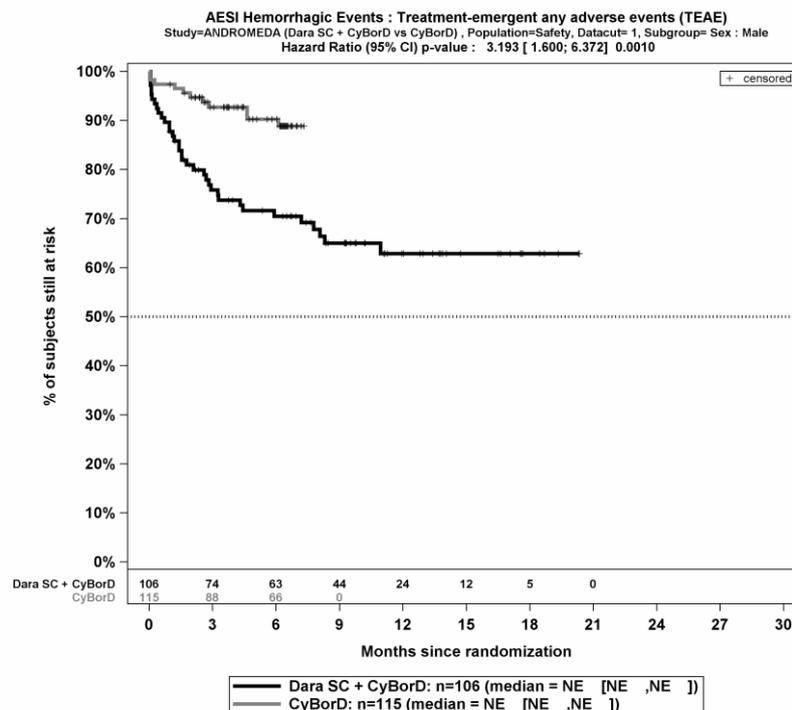
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt SMQ *Blutungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	57/193 (29,5%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,59; 4,51] p=0,0002	2,17 [1,42; 3,30] p=0,0003	15,90% [7,90%; 24,00%] p=0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0186								
männlich	35/106 (33,0%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	4,66 [2,22; 9,78] p<0,0001	3,45 [1,85; 6,44] p<0,0001	23,50% [13,00%; 33,90%] p<0,0001	3,19 [1,60; 6,37] p=0,0010
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	15/73 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,62; 2,76] p=0,4802	1,23 [0,69; 2,19] p=0,4815	4,70% [-8,30%; 17,80%] p=0,4753	1,14 [0,59; 2,21] p=0,6988
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0186. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,19 [1,60; 6,37]; p=0,0010). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,59; 2,21]; p=0,6988). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

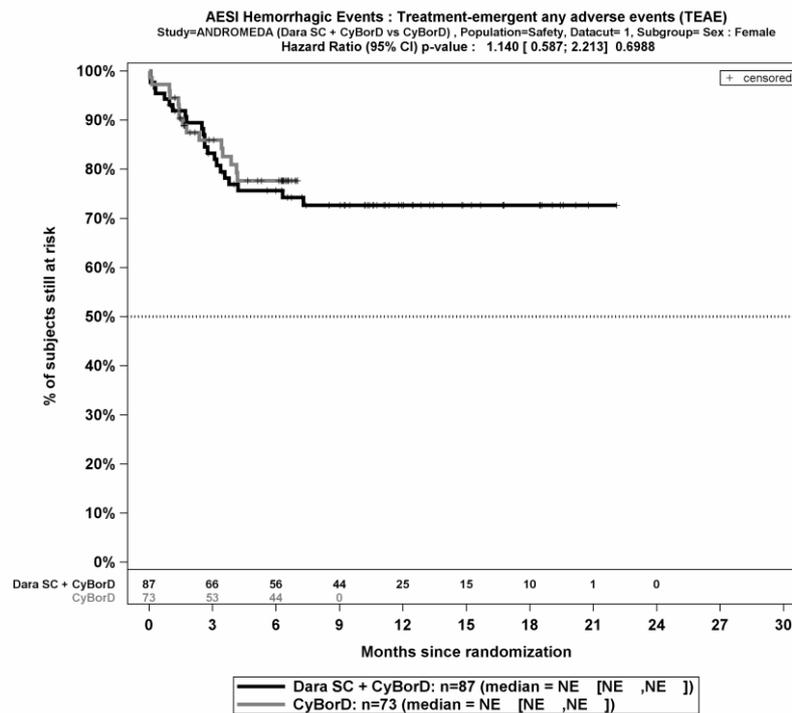
Die Abbildung 4-423 und die Abbildung 4-424 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SMQ Blutungen* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	127/193 (65,8%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	1,68 [1,11; 2,54] p=0,0151	1,23 [1,04; 1,45] p=0,0153	12,30% [2,50%; 22,00%] p=0,0136	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4763
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0284								
männlich	68/106 (64,2%)	3,68 [2,66; 5,09]	50/115 (43,5%)	NA [3,78; NA]	2,33 [1,35; 4,00] p=0,0021	1,48 [1,15; 1,90] p=0,0025	20,70% [7,80%; 33,50%] p=0,0016	1,44 [0,99; 2,09] p=0,0532
weiblich	59/87 (67,8%)	3,09 [2,60; 4,73]	51/73 (69,9%)	2,56 [2,23; 3,25]	0,91 [0,46; 1,78] p=0,7815	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7803	-2,00% [-16,40%; 12,30%] p=0,7804	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2249
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0008								
<=65 kg	40/62 (64,5%)	4,30 [2,76; 7,29]	50/72 (69,4%)	2,60 [1,94; 3,78]	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5462	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5476	-4,90% [-20,90%; 11,00%] p=0,5453	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0525
>65 kg bis 85 kg	67/95 (70,5%)	2,76 [2,00; 3,88]	28/71 (39,4%)	NA [4,80; NA]	3,67 [1,92; 7,03] p<0,0001	1,79 [1,30; 2,45] p=0,0003	31,10% [16,50%; 45,70%] p<0,0001	2,11 [1,35; 3,30] p=0,0011
>85 kg	20/36 (55,6%)	4,30 [2,86; NA]	23/45 (51,1%)	5,22 [2,30; NA]	1,20 [0,50; 2,88] p=0,6922	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6892	4,40% [-17,40%; 26,30%] p=0,6899	0,91 [0,49; 1,65] p=0,7442

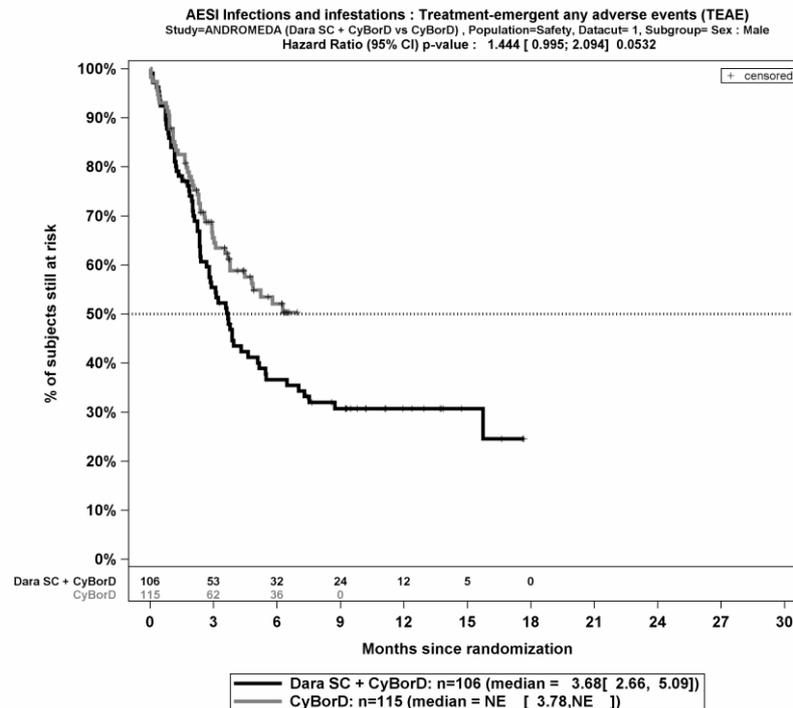
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0284. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [0,99; 2,09]; p=0,0532). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,54; 1,16]; p=0,2249). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0008. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,42; 1,00]; p=0,0525). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,11 [1,35; 3,30]; p=0,0011). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,49; 1,65]; p=0,7442). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

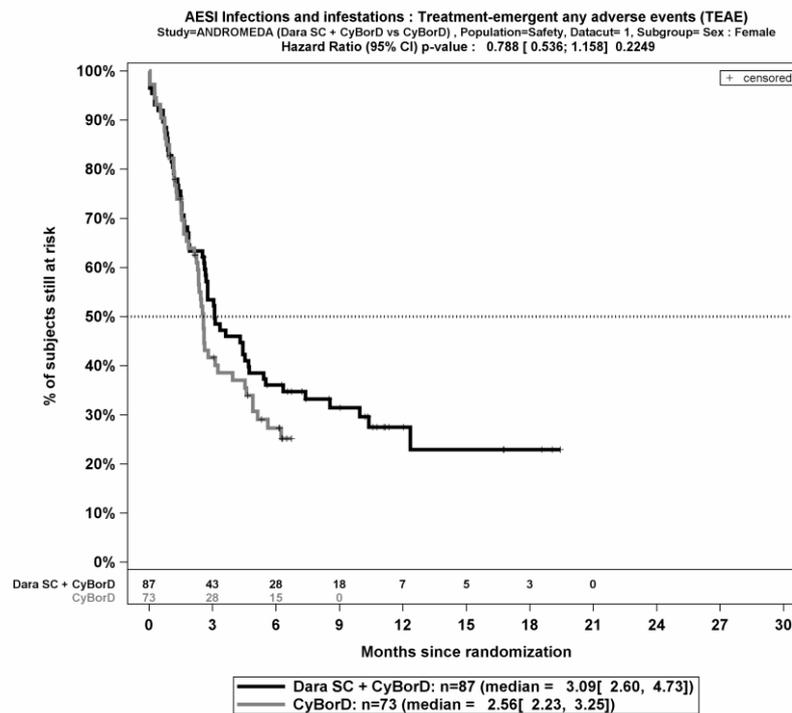
Die Abbildung 4-425, die Abbildung 4-426, die Abbildung 4-427, die Abbildung 4-428 und die Abbildung 4-429 zeigen für die Studie ANDROMEDA die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

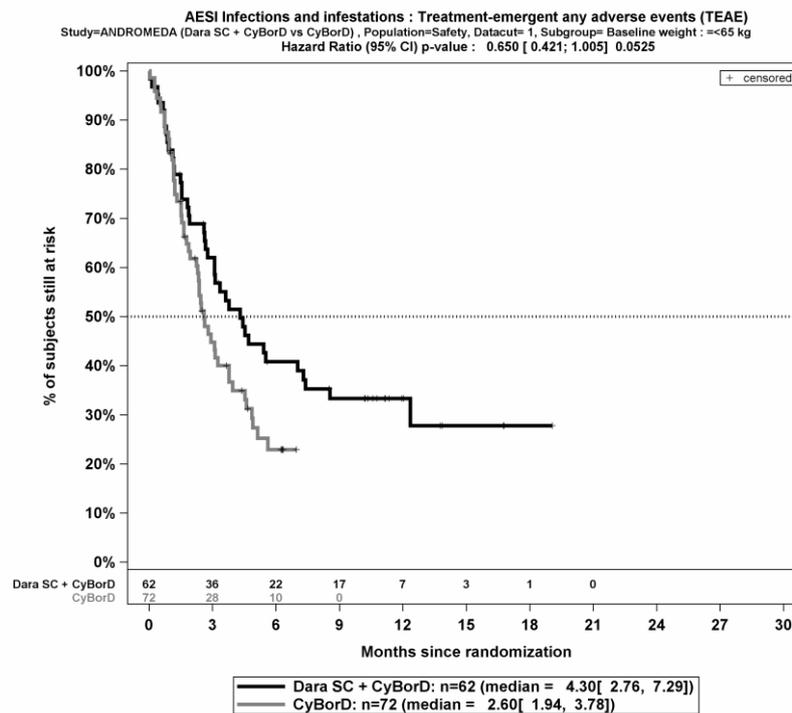
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

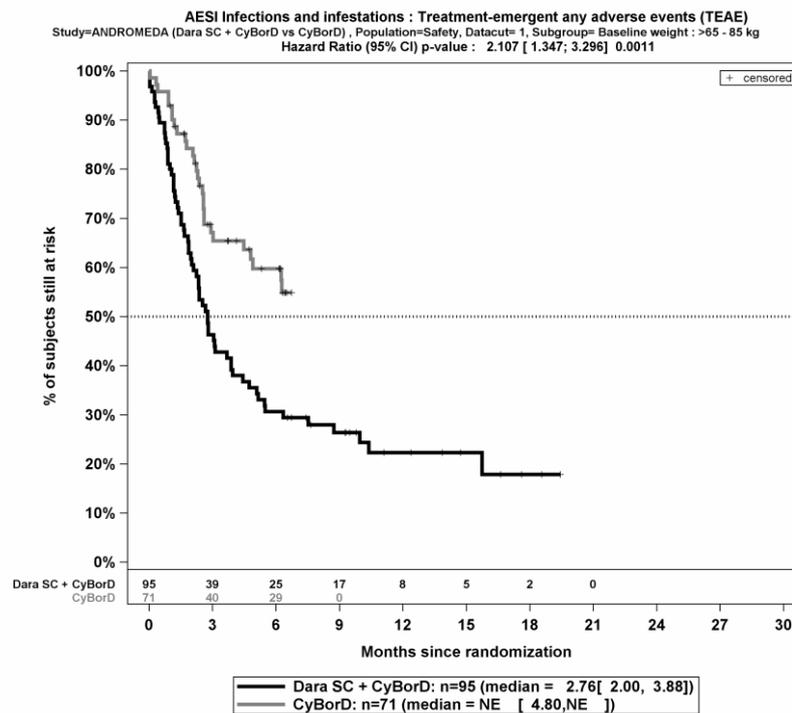
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

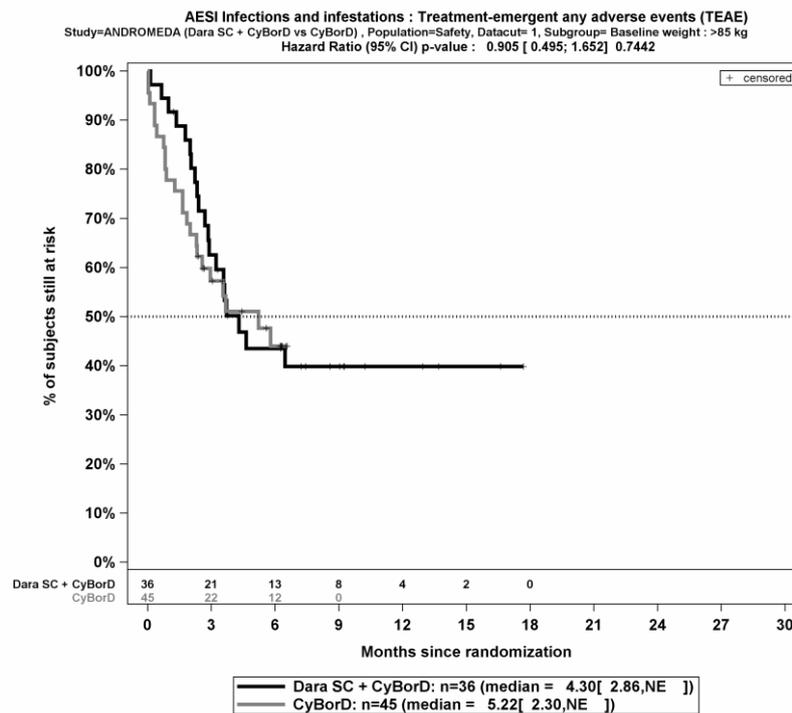
Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *<=65 kg*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline, Kategorie >65 kg bis 85 kg*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Abkürzungen: CyBorD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; Dara SC+CyBorD: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414AMY3001 (71).

Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.2.6 Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen

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

4.3.1.3.2.7 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ANDROMEDA zeigen keine Anzeichen von systematischen 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 in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Vergleich zur Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason alleine. 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 4-161: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

54767414AMY3001 (NCT03201965, ANDROMEDA)
A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414AMY3001 (81)
Statistischer Analyseplan 54767414AMY3001 (30)
Studienbericht 54767414AMY3006 (1. Datenschnitt: 14.02.2020) (70)
Janssen Zusatzanalysen (71)
Publikationen
Kastritis et al. (74)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT03201965 (75)
WHO ICTRP NCT03201965 (76), EudraCT 2016-001737-27 (77, 78)
EU CT EudraCT 2016-001737-27 (79)
PharmNet.Bund EudraCT 2016-001737-27 (80)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-164: 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 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-166: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-167: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-168: 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 4-169: 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 4-170: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-171: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-172: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie ANDROMEDA. Die Studie ANDROMEDA hat die Evidenzstufe 1b. Die Charakteristika der Patienten in der Studie ANDROMEDA weisen für eine neu diagnostizierte systemische AL-Amyloidose typische Merkmale auf und sind mit denen von AL-Amyloidose-Patienten in Deutschland vergleichbar. Die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA können daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die Studie ANDROMEDA zeigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) im direkten Vergleich zu Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd). Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden benannt. Die in der Studie ANDROMEDA verwendete Kombination VCd wurde vom G-BA in der G-BA Beratung im Oktober 2020 als ein geeigneter Komparator für die patientenindividuelle Therapie im Rahmen einer klinischen Studie festgelegt. Der Zusatznutzen wird für Patienten in der Zielpopulation abgeleitet, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

Die Eignung der Teilnehmer der Studie ANDROMEDA für eine Behandlung mit VCd ist gegeben: Die Studienteilnehmer sind aufgrund ihres Allgemeinzustandes und hinsichtlich der Schwere des Herzbefalls für eine Dreifachkombinationstherapie geeignet. Die Gabe von Bortezomib ermöglicht eine schnelle Leichtkettenreduktion, was bei den Patienten in der Studie

ANDROMEDA mit im Median zwei beteiligten Organen zur Verbesserung der Organfunktion und der Lebenserwartung zielführend ist. Eine Bortezomib-basierte Therapie wird für die in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen transplantationsgeeigneten und -ungeeigneten Patienten als Erstlinientherapie empfohlen. Durch den Ausschluss sowohl von Patienten mit Grad 1 schmerzhafter oder Grad 2 sensorischer peripherer Neuropathie, als auch von Patienten mit Kontraindikationen gegen Bortezomib, welche laut Fachinformation u.a. schwere Neuropathien umfassen, aus der Studie ANDROMEDA stehen keine Kontraindikationen der Gabe von Bortezomib entgegen. Aufgrund des Bedarfs einer schnellen Leichtkettenreduktion durch eine Bortezomib-basierte Therapie und der Notwendigkeit auf eine Melphalan-basierte Therapie zu verzichten, um die Möglichkeit einer Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT als Folgetherapie nach der Studie ANDROMEDA zu erhalten, ist die Kombination VCd unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden die geeignete medikamentöse Dreifachkombination im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilnehmer der Studie ANDROMEDA. Die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA ist somit VCd geeignet.

Bei dem in der Studie ANDROMEDA verwendeten VCd Dosierungsregime handelt es sich um eine von klinischen Experten empfohlene Standarddosierung, welche für AL-Amyloidose-Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne schweren Herzbefall geeignet ist. Schwer herzkrankte Patienten sind aus der Studie ANDROMEDA ausgeschlossen, für die eingeschlossenen Patienten ist die Dosierung geeignet.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die geeigneten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen und im Folgenden hinsichtlich ihrer Aussagekraft beschrieben. Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zur Schwere Organschädigung*, *Zeit bis zum Organansprechen*, *Zeit bis zur Organprogression und Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)* wird als niedrig, dasjenige der Endpunkte *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *EORTC QLQ Einzelitems*, *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen*, *SF-36v2 Summenskalen*, *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Die Erhebung der Endpunkte *Zeit bis zum Organansprechen* und *Zeit bis zur Organprogression*, welche der Nutzenkategorie Morbidität zugeordnet sind, erfolgt durch ein als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Die Ergebnisse dieser Endpunkte sind konsistent zu den übrigen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Morbidität, welche unverblindet erhoben werden. Die Aussagekraft der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Nutzenkategorie Morbidität ist daher hoch und entspricht in der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens einem *Hinweis*. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das jeweilige Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau zeigt sich ein konsistentes Bild der Vorteile des Behandlungsarms mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm zwischen den verblindet und den nicht verblindet erhobenen Endpunkten. Daher ist die Aussagekraft der Studie ANDROMEDA für die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, hoch.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie ANDROMEDA erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen der ITT-Population ohne Zensierung des Therapiewechsels herangezogen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen unterscheiden.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden benannt. Die in der Studie ANDROMEDA verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Kombination VCd. Der Zusatznutzen wird daher für Patienten in der Zielpopulation abgeleitet, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Häufige Gründe für den Tod von AL-Amyloidose-Patienten sind ein Herz- oder Nierenversagen. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist in der Indikation AL-Amyloidose daher die Folge einer Verbesserung der Organfunktion, welche durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten erreicht wird (111).

In der Studie ANDROMEDA sind im Behandlungsarm mit Daratumumab 13,8 % der Patienten und im Kontrollarm 15,0 % der Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 11,37 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* in keinem der Behandlungsarme erreicht. Die Daten zum *Gesamtüberleben* sind unreif. Es sind bisher keine signifikanten Unterschiede im *Gesamtüberleben* zwischen den Studienarmen zu beobachten (HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056).

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen*, *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression*, *Zeit bis zur Schwere Organschädigung*, *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ Einzelitems* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)*, *Wert der beteiligten freien Leichtketten (iFLC) <ULN (upper limit of norm)*, *iFLC ≤20 mg/l*, *Differenz zwischen den beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (dFLC) <10 mg/l*, *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* dargestellt.

Zeit bis zum Organansprechen und Zeit bis zur Organprogression

Das primäre organbezogene Therapieziel ist die Verbesserung der Organfunktion, das sogenannte Organansprechen (17, 18). Die am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz bei etwa 60 - 75 % und die Niere bei ca. 50 - 70 % der Patienten. Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (9).

Zeit bis zum kardialen Ansprechen

Eine kardiale Beteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (15) und die Veränderung der kardialen Funktion ist somit patientenrelevant.

Die Verbesserung der kardialen Funktion ist zudem von besonderer Bedeutung für die Verlängerung des Überlebens, da ihr positiver Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu anderen Organschäden am größten ist (9, 10). Palladini et al. 2012 validierten das *kardiale Ansprechen* in der in der Studie ANDROMEDA gewählten Operationalisierung basierend auf der Assoziation mit dem Überleben in großen Patientenpopulationen als Surrogatendpunkt für klinische Studien (13). Merlini et al. fassen alle verfügbare Evidenz zur Validierung des NT-proBNP in einem Review zusammen und kommen zu dem Schluss, dass NT-proBNP analytisch validiert und klinisch qualifiziert als Surrogatendpunkt für das Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose ist (16). NT-proBNP ist bei der Erhebung des kardialen Ansprechens in der Studie ANDROMEDA vorrangig relevant, da lediglich 7 % der Studienpopulation ein NYHA-Stadium III hatten und sich damit für ein kardiales Ansprechen basierend auf einer Verbesserung des NYHA-Stadiums um ≥ 2 Klassen qualifizieren. Wie in den Daten von Palladini et al. gezeigt wurde, ist zudem davon auszugehen, dass diese Patienten ebenfalls ein Ansprechen im Sinne des NT-proBNP hatten (13) (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für die *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 7,49 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die 68 % höhere Wahrscheinlichkeit, ein kardiales Ansprechen zu erreichen.

Zeit bis zur kardialen Progression

Die kardiale Progression stellt einen wichtigen Verlaufswert für die Therapie dar (11, 13, 24) und ist somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose assoziiert.

Es zeigt sich für die *Zeit bis zur kardialen Progression* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705). Die mediane Zeit bis zur kardialen Progression wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zeit bis zum renalen Ansprechen

Die Nierenmanifestation verursacht häufig eine Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (26). Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Die Veränderung der Nierenfunktion ist somit patientenrelevant. Wenn die amyloidogene Niere nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten

Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und damit zu einer Dialysepflichtigkeit fort (26). Für Patienten mit primärer Nierenbeteiligung ist die Verlängerung des renalen Überlebens, d. h. die Verlängerung der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit, das wichtigste Behandlungsergebnis (26). Eine Dialyse ist eine zeitaufwendige, den Patienten in seinem Alltag deutlich einschränkende Behandlung, die mit einer eingeschränkten Lebensqualität einhergeht (27). Das *renale Ansprechen* ist ein anerkannter Verlaufssparameter (17) und somit patientenrelevant. Es ist zudem mit längerem renalem Überleben von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Es zeigt sich für die *Zeit bis zum renalen Ansprechen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,37 [1,63; 3,43]; $p < 0,0001$). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die ca. 2,4-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit eines *renalen Ansprechens*, das mit einem um 11,95 Monate früheren *renalen Ansprechen* im Vergleich zum Kontrollarm einhergeht.

Zeit bis zur renalen Progression

Die *renale Progression* ist ein anerkannter Verlaufssparameter und somit patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren renalen Überleben assoziiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für die *Zeit bis zur renalen Progression* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,51 [0,29; 0,90]; $p = 0,0208$). Die mediane Zeit bis zur *renalen Progression* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine *renale Progression* zu erleiden, um 49 %.

Zeit bis zur schweren Organschädigung

Die terminale Organschädigung von Herz bzw. Niere ist in der Studie ANDROMEDA definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) bzw. als Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation. Die *Schwere Organschädigung* ist Teil des kombinierten Endpunkts *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers für kombinierte Endpunkte (5). Terminale Organschäden sind potenziell lebensbedrohlich und von prognostischer Relevanz. Sie erfordern als letztmögliche Therapieoption schwerwiegende medizinische Prozeduren. Sowohl eine durch einen schweren Organschaden bedingte Transplantation, Operation als auch eine Hämodialyse sind für die Patienten mit dem Risiko von bedrohlichen Komplikationen verbunden. Die Vermeidung von schweren Organschädigungen und die Vermeidung von bedrohlichen Komplikationen durch die Behandlung dieser schweren Organschäden sind für die Patienten mit AL-Amyloidose höchst relevant.

In der Studie ANDROMEDA haben ein Patient im Behandlungsarm mit Daratumumab und sieben Patienten im Kontrollarm eine schwere Organschädigung erlitten. Es zeigt sich für die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ausschließlich bzgl. des Log-rank-Testes ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (Log-rank

p=0,0203; HR=0,12 [0,01; 1,01]; p=0,0508). Der Median wird für diesen Endpunkt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

EQ-5D VAS – Verbesserung ≥ 15 Punkte

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Responderanalyse gemäß den Hinweisen auf der Website des G-BA (46) sowohl mit den validierten MCID von 7 und 10 Punkten als auch mit dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier 15 Punkte) dargestellt. Da der G-BA in verschiedenen Verfahren beschrieben hat, dass die MCID von 7 und 10 Punkten nicht generell akzeptiert wird, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des Schwellenwertes von 15 % der Skalenspannweite.

Es zeigt sich in der *EQ-5D VAS* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥ 15 Punkte (HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala gemessenen Gesundheitszustandes zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von der individuellen Organbeteiligung. Eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen wird in einer quantitativen Erhebung von Patienten berichtet (112). Den Vorteil in der *Verbesserung* des mit einer visuellen Analogskala gemessenen *Gesundheitszustandes* im Behandlungsarm mit Daratumumab kann man als Verbesserung der vom Patienten berichteten Symptomatik interpretieren.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ Einzelitems

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Responderanalyse sowohl mit der validierten MCID von 10 Punkten als auch mit dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier 15 Punkte) dargestellt. Nach den Hinweisen auf der Website des G-BA (46) sind für den *EORTC QLQ-C30* und die *EORTC QLQ Einzelitems* lediglich die Auswertungen mit der bisher akzeptierten MCID von 10 Punkten darzustellen. In Einklang mit diesen Hinweisen wird der Zusatznutzen für die Endpunkte des *EORTC QLQ-C30* und der *EORTC QLQ Einzelitems* von den Responderanalysen mit der validierten MCID von ≥ 10 Punkten abgeleitet.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala *Dyspnoe* in der *Verbesserung* und in der *Verschlechterung* um jeweils ≥ 10 Punkte, sowie in dem Einzelitem *Kribbeln an Händen und Füßen* in der *Verschlechterung* zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelitems sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Dyspnoe – Verbesserung und Verschlechterung MCID ≥ 10 Punkte

Die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben im Vergleich zum Kontrollarm eine 42 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verbesserung* der *Dyspnoe* zu erreichen (HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392). Die mediane *Zeit bis zur Verbesserung* um ≥ 10 Punkte in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 9,69 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Das Risiko, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 38 % reduziert im Vergleich zum Kontrollarm (HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis eine *Verschlechterung* der *Dyspnoe* um ≥ 10 Punkte eintritt, um ca. 17,5 Monate.

Die *Dyspnoe* zählt zu den häufigsten von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose berichteten Symptomen (112). Sie ist ein klinisches Zeichen der Herzbeteiligung, unter welcher etwa 60% bis 75% der Patienten bei Diagnosestellung leiden (9). Das im Behandlungsarm mit Daratumumab signifikant frühere Erreichen einer spürbaren *Verbesserung* der *Dyspnoe* zusammen mit einer Reduktion des Risikos, eine *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, sind daher höchst relevant für die Patienten.

Kribbeln an Händen und Füßen - Verschlechterung MCID ≥ 10 Punkte

Es zeigt sich für Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm, eine Reduktion des Risikos, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung* des *Kribbelns an Händen und Füßen* zu erleiden um 29 % (HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328). Das Eintreten einer klinisch relevanten *Verschlechterung* des *Kribbelns an Händen und Füßen* tritt im Behandlungsarm mit Daratumumab im Median 4 Monate später auf als im Kontrollarm.

Ergänzende Darstellung***Zeit bis zum Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR)***

Ein *komplettes hämatologisches Ansprechen* ist ein wichtiges Therapieziel, um ein Organansprechen und in der Folge eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu ermöglichen (111). Das komplette hämatologische Ansprechen ist der primäre Endpunkt der Studie ANDROMEDA. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen wird nachfolgend die zeitadjustierte Analyse präsentiert.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Zeit bis zum Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,48 [1,68; 3,66]; p<0,0001). Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine ca. 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, ein *komplettes hämatologisches Ansprechen* zu erreichen im Vergleich zum Kontrollarm. Im Behandlungsarm mit Daratumumab wird ein komplettes hämatologisches Ansprechen um ca. 2,8 Monate früher erreicht.

Zeit bis zum Erreichen der $iFLC < ULN$, $iFLC \leq 20 \text{ mg/l}$, $dFLC < 10 \text{ mg/l}$

Die fehlgefalteten Leichtketten, die sich in den Organen ablagern, stellen die Ursache der AL-Amyloidose dar. Die Reduktion der Leichtketten ist daher ein wichtiges Therapieziel. Maße für die Leichtkettenlast sind der Wert der beteiligten freien Leichtketten ($iFLC$) und die Differenz zwischen den beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten ($dFLC$).

Unabhängig davon, ob man den Effekt von Daratumumab mit der $iFLC < ULN$, der $iFLC \leq 20 \text{ mg/l}$ oder der $dFLC < 10 \text{ mg/l}$ misst, sieht man einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine 3,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Erreichens der $iFLC < ULN$ (HR=3,54 [2,64; 4,75]; $p < 0,0001$), eine 5,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Erreichens der $iFLC \leq 20 \text{ mg/l}$ (HR=5,63 [3,90; 8,13]; $p < 0,0001$) und eine 2,9-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Erreichens der $dFLC < 10 \text{ mg/l}$ (HR=2,90 [2,11; 3,97]; $p < 0,0001$).

Zeit bis zum hepatischen Ansprechen und Zeit bis zur hepatischen Progression

Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (29). Zur abschließenden Validierung dieses Zusammenhangs konnten keine Studien identifiziert werden. Daher werden die *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* und die *Zeit bis zur hepatischen Progression* nur ergänzend dargestellt.

In der Studie ANDROMEDA sind im Behandlungsarm 15 und im Kontrollarm 16 Patienten mit einer Leberbeteiligung eingeschlossen. Fünf Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab und zwei Patienten im Kontrollarm zeigen ein hepatisches Ansprechen. Es zeigt sich für die *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [0,24; 22,78]; $p=0,4674$). Die mediane *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Es zeigt sich für die *Zeit bis zur hepatischen Progression* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,21; 8,98]; $p=0,7418$). Die mediane *Zeit bis zur hepatischen Progression* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine ca. 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, gemessen als komplettes hämatologisches Ansprechen, zu erreichen. Diese führt dazu, dass Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab ca. 2,8 Monate früher als Patienten im Kontrollarm eine solche Normalisierung erreichen. Daratumumab reduziert damit signifikant die Ursache der Organschäden. Dieser Vorteil zeigt sich direkt an den Organen, indem der Behandlungsarm mit Daratumumab die Wahrscheinlichkeit eines *kardialen Ansprechens* um 68 % und die eines *renalen Ansprechens* um das ca. 2,4-fache erhöht und die *Zeit bis zum renalen Ansprechen* um 11,95 Monate verkürzt. Das Risiko einer *renalen Progression* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um 49 % reduziert.

Die oben beschriebene Verbesserung der Herzfunktion äußert sich für den Patienten in einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren *Verbesserung* der *Dyspnoe* und einem reduzierten Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der *Dyspnoe* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Patienten im Behandlungsarm erreichen früher eine Verbesserung und die Zeit, bis eine klinisch relevante *Verschlechterung* der *Dyspnoe* eintritt, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um ca. 17,5 Monate verlängert. Zudem reduziert sich das Risiko einer klinisch relevanten *Verschlechterung* eines *Kribbelns an Händen und Füßen* im Behandlungsarm mit Daratumumab um 29 % und es verlängert sich die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung eines *Kribbelns an Händen und Füßen* um vier Monate. Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von der individuellen Organbeteiligung und tragen gemeinsam zu dem vom Patienten auf einer visuellen Analogskala beschriebenen *Gesundheitszustand* bei: die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben im Vergleich zum Kontrollarm eine um 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verbesserung* des *Gesundheitszustandes* zu erreichen.

In der Gesamtschau der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Sowohl das Organansprechen, als auch die Organprogression werden von einem unabhängigen, als verblindet geltenden Bewertungsgremium bestimmt. Das Verzerrungspotential ist für diese Endpunkte niedrig. Vor dem Hintergrund der als verblindet geltenden Erhebung der *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, der *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und der *Zeit bis zur renalen Progression* und der konsistenten Ergebnisse zwischen den verblindet erhobenen organbezogenen Endpunkten als auch von unverblindet erhobener patientenberichteter Symptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit, die der Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als *Hinweis* entspricht. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, aus der sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und den *Funktionsskalen* sowie dem *SF-36v2* abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* (HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121) und in der *Verschlechterung der Emotionalen Funktion* (HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316). In den anderen Funktionsskalen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID \geq 10 Punkte

Es zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die 53 % höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren *Verbesserung* des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen ca. neun Monate früher eine *Verbesserung* des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*.

Emotionale Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10 Punkte

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos um 31 % eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung* der *Emotionalen Funktion* zu erleiden. Die Verzögerung der Zeit bis zur *Verschlechterung* im Vergleich zum Kontrollarm beträgt ca. ein Jahr.

SF-36v2

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Responderanalyse gemäß den Hinweisen auf der Website des G-BA (46) sowohl mit der validierten MCID von 5 Punkten als auch mit dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier 10,80 Punkte für die Summenskala MCS und 10,05 Punkte für die Summenskala PCS) dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Summenskalen des *SF-36v2* basierend auf dem im Methodenpapier des IQWiG festgelegten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (5). Es zeigen sich in den *SF-36v2* Summenskalen MCS und PCS keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verbesserung und der Verschlechterung zwischen den Studienarmen.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Lebensqualität

Eine eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (113, 114).

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Nutzenkategorie Lebensqualität zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, welche das konsistente Bild aus den Vorteilen in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik fortsetzen.

Es zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die 53 % höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren *Verbesserung* des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen ca. neun Monate früher eine *Verbesserung* des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*.

Diese Ergebnisse werden durch die Stabilisierung der *Emotionalen Funktion* bestätigt: Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare *Verschlechterung* der *Emotionalen Funktion* zu erleiden, um 31 % und durch die Verzögerung der Zeit bis zur *Verschlechterung* um ca. ein Jahr.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** Vorteile in den Skalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Emotionale Funktion*, die im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

In keiner der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen:

Jegliche UE (ergänzend dargestellt)

Für *Jegliche UE* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,15 [0,93; 1,42], p=0,1913).

In der Studie ANDROMEDA tritt in der Detailbetrachtung der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, dem PT *Tremor* und dem PT *Husten mit Auswurf* auf.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093).

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem PT *Hypokaliämie*.

Schwerwiegende UE

Für *Schwerwiegende UE* ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9428).

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)

Für UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945).

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)

Für UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) ergibt sich in der Studie ANDROMEDA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333).

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Zuerst werden in diesem Abschnitt die prädefinierten und statistisch signifikanten UE von besonderem Interesse diskutiert:

- *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt),*
- *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab,*
- *SMQ Blutungen.*

Im Anschluss werden die statistisch signifikanten SOC und PT diskutiert:

- *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes,*
- *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen,*
- *PT Tremor,*
- *PT Husten mit Auswurf,*
- *PT Hypokaliämie.*

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (Infusionsreaktionen genannt)

Daratumumab wird in der Studie ANDROMEDA subkutan verabreicht. Unter dem Begriff Infusionsreaktionen werden systemische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Daratumumab berichtet. Im Kontrollarm werden keine Infusionsreaktionen erhoben.

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend zur ersten Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (1). In dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* treten bei 14 von 193 Patienten

im Behandlungsarm mit Daratumumab *Jegliche UE* auf. Es handelt sich ausschließlich um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse. Sie sind gut behandelbar und führen nicht zu Therapieabbrüchen (70). Bei 12 der 14 Patienten treten die Ereignisse bei der ersten Injektion auf, bei zwei Patienten bei der zweiten Injektion. Bei drei Patienten treten sie zu einem späteren Zeitpunkt auf (70).

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle von Daratumumab können nur im Behandlungsarm auftreten. Nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende lokale Reaktionen sind bekannte unerwünschte Nebenwirkungen der Injektion von Daratumumab (1). In der Studie ANDROMEDA treten sie als *Jegliche UE* bei 21 von 193 Patienten auf. Alle lokalen Reaktionen sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Die häufigste lokale Reaktion ist eine leichtgradige Rötung bei 10 Patienten (70). Die lokalen Reaktionen führen nicht zu Therapieabbrüchen.

SMQ Blutungen

In der *SMQ Blutungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045). Bei den meisten Blutungen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1 (70). Das Auftreten einzelner PTs ist in beiden Behandlungsarmen gering (70). Am häufigsten berichtet werden im Behandlungsarm mit Daratumumab die PT Kontusion und die PT Epistaxis (70).

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003). Alle Ereignisse haben einen Schweregrad 1 oder 2 (70). Die häufigsten berichteten *Jeglichen UE* betreffen die PT *Ausschlag, Erythem* und *Pruritus*, sie sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. In beiden Studienarmen kommt es zu je einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente), im Behandlungsarm in dem PT *Alopezie* und im Kontrollarm in dem PT *Pruritus*.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

In der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,53 [1,07; 2,18]; p = 0,0183). Die häufigsten berichteten *Jeglichen UE* betreffen die PT *Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskuläre Schwäche* und das PT *Schmerz in einer Extremität*. Diese *Jeglichen UE* sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. Die Ereignisse sind mit einer Ausnahme im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend (70). Es kommt im Behandlungsarm mit Daratumumab zu zwei Therapieabbrüchen (≥ 1 Therapiekomponente) in dem PT *Muskuläre Schwäche* und im

Kontrollarm zu einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente) in dem PT *Schmerz in einer Extremität*.

PT Tremor

In dem PT *Tremor* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zehn, im Kontrollarm zwei Ereignisse auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch (70).

PT Husten mit Auswurf

In dem PT *Husten mit Auswurf* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zwölf, im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend (96) und führen nicht zum Therapieabbruch.

PT Hypokaliämie

In dem PT *Hypokaliämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab in der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf (HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten drei, im Kontrollarm zehn Ereignisse auf. Die Ereignisse führen nicht zum Therapieabbruch.

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

In den *Gesamtraten* der unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In dem PT *Hypokaliämie* zeigt sich ein Vorteil in *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* für den Behandlungsarm mit Daratumumab.

Dem gegenüber stehen Nachteile in *Jeglichen UE* für die UE von besonderem Interesse *Infusionsreaktionen, Lokale Reaktionen an der Einstichstelle* und *SMQ Blutungen* sowie die *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, die *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, *PT Tremor* und das *PT Husten mit Auswurf*. All diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt sind. Für keines der aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind statistisch signifikante Unterschiede mit *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *schwerwiegende UE* oder *UE, die zum Therapieabbruch führen*, berichtet. Nur in Einzelfällen werden solche Schweregrade für einen der Studienarme berichtet. Bei den genannten SOC und PT kommt es ausschließlich in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zu je einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente) in den Studienarmen und in der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* zu zwei Therapieabbrüchen (≥ 1 Therapiekomponente) im Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zu einem Therapieabbruch im Kontrollarm.

Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd. 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.

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu VCd führt zu keinen klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen. Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden** in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit**.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ANDROMEDA zeigen keine Anzeichen von systematischen 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 in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Vergleich zur Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason alleine. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität ohne klinisch relevante Nachteile in der Verträglichkeit durch die Hinzunahme von Daratumumab. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

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

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab Vorteile in den Skalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Emotionale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd wird bestätigt. Es ergibt sich in der Studie ANDROMEDA in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden.**

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

Tabelle 4-173: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum kardialen Ansprechen
7,49 vs. NA Monate HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130
Zeit bis zur kardialen Progression
NA vs. NA Monate HR=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705
Zeit bis zum renalen Ansprechen
2,83 vs. 14,78 Monate HR=2,37 [1,63; 3,43]; p<0,0001
Zeit bis zur renalen Progression
NA vs. NA Monate HR=0,51 [0,29; 0,90]; p=0,0208

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Zeit bis zu einer schweren Organschädigung (MOD)
NA vs. NA Monate HR=0,12 [0,01; 1,01], p=0,0508
EQ-5D VAS – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105
EQ-5D VAS – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe - Verbesserung >= MCID 10 Punkte
9,69 vs. NA Monate HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe - Verschlechterung >= MCID 10 Punkte
21,26 vs. 3,78 Monate HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen- Verbesserung/Verschlechterung >= MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an den Händen und Füßen - Verschlechterung >= MCID 10 Punkte
12,26 vs. 8,21 Monate HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328
Weitere EORTC QLQ Einzelitems - Verbesserung /Verschlechterung >= MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ergänzend dargestellt)
2,86 vs. 5,62 Monate HR=2,48 [1,68; 3,66]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ergänzend dargestellt)
0,76 vs. NA Monate HR=3,54 [2,64; 4,75]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <=20 mg/l (ergänzend dargestellt)
1,91 vs. NA Monate HR=5,63 [3,90; 8,13]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l (ergänzend dargestellt)
1,94 vs. NA Monate HR=2,90 [2,11; 3,97]; p<0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ergänzend dargestellt)
9,49 vs. NA Monate HR=2,33 [0,24; 22,78]; p=0,4674
Zeit bis zur hepatischen Progression (ergänzend dargestellt)
NA vs. NA Monate HR=1,37 [0,21; 8,98]; p=0,7418
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte
7,82 vs. 16,79 Monate HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
17,61 vs. 4,99 Monate HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316
EORTC QLQ-C30 weitere Funktionsskalen – Verbesserung/ Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
SF-36v2 PCS – Verbesserung/ Verschlechterung \geq Schwellenwert 10,05 Punkte SF-36v2 MCS – Verbesserung/ Verschlechterung \geq Schwellenwert 10,80 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
0,10 vs. 0,18 Monate HR=1,15 [0,93; 1,42]; p=0,1913
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)
3,61 vs. 3,48 Monate HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9428

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)
NA vs. NA Monate HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333
UE von besonderem Interesse
<i>Infusionsreaktionen</i> Jegliche UE 7,3%
<i>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> Jegliche UE 10,9%
<i>SMQ Blutungen</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045
Sonstige statistisch signifikante UE
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> Jegliche UE 14,85 vs. NA Monate HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003
<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=1,53 [1,07; 2,18]; p=0,0183
<i>PT Tremor</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414
<i>PT Husten mit Auswurf</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409
<i>PT Hypokaliämie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Abkürzungen: CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); NA: Nicht verfügbar; PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SF-36v2: Short Form Health Survey 36 Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: versus.

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 4-174: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

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.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-224 und 2020-B-229. Datum 08. Oktober 2020. 2020.
3. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. (Stand: August 2019) 2010; [accessed 14.07.2021]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html>.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 03. Juni 2021. 2021; [accessed 17.06.2021]. Available

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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?rev=144030>.
 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. 2006;94(4):451-5.
 7. Lefebvre CME, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration. 2011.
 8. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, et al. *Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis*. Leukemia. 2012;26(11):2317-25.
 9. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
 10. Palladini G, Merlini G. *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016;128(2):159-68.
 11. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. *Prognosis and Staging of AL Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):388-400.
 12. Gaggin HK, Januzzi JL. *Biomarkers and diagnostics in heart failure*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2013;1832(12):2442-50.
 13. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. *New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes*. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(36):4541-9.
 14. NCCN. *National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 2.2021. February 8, 2021*.
 15. Bayliss M, McCausland KL, Guthrie SD, White MK. *The burden of amyloid light chain amyloidosis on health-related quality of life*. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):15.
 16. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. *Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis*. Leukemia. 2016;30(10):1979-86.
 17. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. *Amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
 18. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) 2020*; [accessed 09.07.2021]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.
 19. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kalapanida D, Pamboucas C, et al. *Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies*. Am J Hematol. 2015;90(4):E60-E5.
 20. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. *Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B*

- decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood. 2006;107(10):3854-8.*
21. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, et al. *Bortezomib With or Without Dexamethasone in Primary Systemic (Light Chain) Amyloidosis.* Journal of Clinical Oncology. 2010;28(6):1031-7.
 22. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. *The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis.* Blood. 2010;116(18):3426-30.
 23. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. *Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis.* J Clin Oncol. 2004;22(18):3751-7.
 24. ARC. *Amyloidosis Research Consortium. Guidance for Industry AL Amyloidosis — Developing Drugs for Treatment. Stand: December 2016.* 2016. [accessed 14.07.2021] https://arci.org/wp-content/uploads/2018/04/Guidance-for-Industry-AL-Amyloidosis-Developing-Drugs-for-Treatment-12_16.pdf
 25. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. *A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis.* Blood. 2014;124(15):2325-32.
 26. Karam S, Leung N. *Renal Involvement in Systemic Amyloidosis Caused by Monoclonal Immunoglobulins.* Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1069-79.
 27. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. *The current and future landscape of dialysis.* Nature Reviews Nephrology. 2020;16(10):573-85.
 28. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. *Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis.* Am J Hematol. 2005;79(4):319-28.
 29. Palladini G, Milani P, Foli A, Merlini G. *Free Light Chain Burden and Elevated Alkaline Phosphatase Identify Patients with Non-Cardiac AL Amyloidosis with Poor Outcome.* Blood. 2014;124(21):3361.
 30. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3; Amendment 2; JNJ-54767414 (daratumumab).* 4 May 2020. 2020.
 31. EMA. *European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure 2017;* [accessed 18.06.2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.
 32. EuroQol Group. *EQ-5D-5L | Valuation: Standard value sets 2021;* [accessed 16.06.2021]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/>.
 33. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
 34. 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 25.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
35. Rabin R, Charro Fd. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-43.
36. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012*. 2012; [accessed 14.07.2021]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
37. van Reenen M, Janssen B. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. April 2015*. 2015.
38. 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).
39. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. *Br J Rheumatol*. 1997;36(5):551-9.
40. 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.
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 - Ibrutinib. Stand: 21. Juli 2016*. 2016; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
42. 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 25.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
43. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Patisiran. Stand: 22. März 2019*. 2019; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
44. 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.
45. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health Qual Life Outcomes. 2007;5(1):70.
 46. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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>.
 47. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
 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 - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer)*. Stand: 2. Mai 2019. 2019; [accessed 17.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
 49. Attaelmannan M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.
 50. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. *Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy*. Acta Haematol. 2016;135(3):172-90.
 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*. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. 1990;22(2):167-75.
 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. Stead M, Brown J, Velikova G, Kaasa S, Wisløff F, Child J, et al. *Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma*. Br J Haematol. 1999;104(3):605-11.
57. Cocks K, Cohen D, Wisløff 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*. European Journal of Cancer. 2007;43(11):1670-8.
58. Cull A, Howat S, Greimel E, Waldenstrom AC, Arraras J, Kudelka A, et al. *Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: a progress report*. Eur J Cancer. 2001;37(1):47-53.
59. Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom AC, Arraras J, Chauvenet L, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer*. Eur J Cancer. 2003;39(10):1402-8. Erratum in: Eur J Cancer. 2003 Nov;39(17):570.
60. van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. *An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer*. Eur J Cancer. 2008;44(16):2418-24.
61. EORTC. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Item Library - EORTC - Quality of Life*. 2021; [accessed 29.06.2021]. Available from: <https://qol.eortc.org/item-library/>.
62. EORTC. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAQ - EORTC - Quality of Life*. 2021; [accessed 13.07.2021]. Available from: <https://qol.eortc.org/faq/>.
63. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd edition)*. Quality Metric Incorporated. 2007.
64. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Volanesorsen Datum der Veröffentlichung: 15. November 2019*. 2019; [accessed 25.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf.
65. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care. 1992;30(6):473-83.
66. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care. 1993;31(3):247-63.
67. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. *The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups*. Med Care. 1994;32(1):40-66.
68. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. BMJ (Clinical research ed). 1992;305(6846):160-4.
69. Maruish ME (Ed.). *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition)*. Quality Metric Incorporated. 2011.
70. Janssen Research & Development LLC. *Primary Analysis Clinical Study Report. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in*

- Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis; Protocol 54767414AMY3001; Phase 3; JNJ-54767414 (daratumumab). 18. August 2020. 2020.*
71. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414AMY3001 ANDROMEDA.* 2021.
 72. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. *A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis.* *Blood.* 2013;121(17):3420-7.
 73. Levin A SP, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE. *Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.* *Kidney International Supplements* 2013 Jan 1;3(1):1-150. 2013.
 74. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. *Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis.* *New England Journal of Medicine.* 2021;385(1):46-58.
 75. Janssen Research & Development LLC. *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, NCT03201965.* 2021; [accessed 08.07.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201965?term=NCT03201965&draw=2&rank=1>.
 76. Janssen Research & Development LLC. *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, NCT03201965.* 2021; [accessed 08.07.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201965> alternativer funktionaler Link: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03201965>.
 77. Janssen-Cilag International NV. *WHO ICTRP: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis, EudraCT 2016-001737-27.* 2018; [accessed 08.07.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001737-27-NL> alternativer funktionaler Link: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27.
 78. Janssen Pharmaceutical KK. *WHO ICTRP: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis, EudraCT 2016-001737-27.* 2019; [accessed 08.07.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183929> alternativer funktionaler Link: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183929>.
 79. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis, EudraCT: 2016-001737-*

27. 2018; [accessed 08.07.2021]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27.
80. Janssen-Cilag International NV. *PharmNet.Bund: 2016-001737-27 A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis*. 2018; [accessed 13.07.2021]. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.
81. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3; Amendment 3; JNJ-54767414 Daratumumab. 10 October 2019*. 2019.
82. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021*. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):90.
83. Hansen T. *Prognose und Therapie der AL-Amyloidose*. *InFo Hämatologie + Onkologie*. 2019;22(1):14-9.
84. Palladini G, Milani P, Merlini G. *Management of AL amyloidosis in 2020*. *Blood*. 2020;136(23):2620-7.
85. Schönland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U. *Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis*. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(7):895-905.
86. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. *Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management*. *Hemasphere*. 2020;4(4):e454.
87. Gertz MA, Schönland S. *Stem Cell Mobilization and Autologous Transplant for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis*. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(6):1133-44.
88. Milani P, Palladini G. *Conventional Therapy for Amyloid Light-Chain Amyloidosis*. *Acta Haematol*. 2020;143(4):365-72.
89. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SDJ, Pinney JH, et al. *Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival*. *Blood*. 2012;119(19):4387-90.
90. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. *Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis*. *Blood*. 2012;119(19):4391-4.
91. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. *A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis*. *Blood*. 2015;126(5):612-5.
92. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. *Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis*. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3252-60.
93. Vaxman I, Gertz M. *Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis*. *Acta Haematol*. 2019;141(2):93-106.

94. Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol. 2020;95(7):848-60.
95. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Februar 2019. 2019.
96. DKFZ. *Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Deutsche Version v4.03: 23. November 2017*. 2017; [accessed 09.07.2021]. Available from: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/CTCAE_4.03_deutsch_20190130_KLR.pdf.
97. Varga C, Chaulagain C. *Options for Chemotherapy and Scoring Response and Relapse*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1115-31.
98. Sidana S, Narkhede M, Elson P, Hastings D, Faiman B, Valent J, et al. *Neuropathy and efficacy of once weekly subcutaneous bortezomib in multiple myeloma and light chain (AL) amyloidosis*. PLOS ONE. 2017;12(3):e0172996.
99. Shah G, Kaul E, Fallo S, Cossor F, Smith H, Sprague K, et al. *Bortezomib subcutaneous injection in combination regimens for myeloma or systemic light-chain amyloidosis: a retrospective chart review of response rates and toxicity in newly diagnosed patients*. Clin Ther. 2013;35(10):1614-20.
100. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. *Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study*. Lancet Oncol. 2011;12(5):431-40.
101. Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, Becker N, Kimmich C, Kristen AV, et al. *Lenalidomide/melphalan/dexamethasone in newly diagnosed patients with immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a prospective phase 2 study with long-term follow up*. Haematologica. 2017;102(8):1424-31.
102. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, Royer B, Leleu X, Bridoux F, et al. *Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study*. Blood. 2010;116(23):4777-82.
103. Sancherawala V, Patel JM, Sloan JM, Shelton AC, Zeldis JB, Seldin DC. *Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial*. Haematologica. 2013;98(5):789-92.
104. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, Witteles R, Arai S, Lafayette R, et al. *Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement*. Haematologica. 2013;98(10):1593-9.
105. Kastritis E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, Roussou M, Kanellias N, Fotiou D, et al. *Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone*. Blood Advances. 2019;3(20):3002-9.
106. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. *European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias*. Leukemia. 2018;32(9):1883-98.
107. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update, Daratumumab Subcutaneous Administration for the Treatment of Subjects with AL Amyloidosis, JNJ-54767414 (daratumumab)*. 27. October 2020. 2020.

108. Manwani R, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann H, Gillmore J, et al. *Achieving a Difference in Involved and Uninvolved Light Chains (dFLC) of Less Than 10mg/L Is the New Goal of Therapy in Systemic AL Amyloidosis: Analysis of 916 Patients Treated Upfront with Bortezomib-Based Therapy*. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3262.
109. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, et al. *Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio*. *Leukemia*. 2019;33(2):527-31.
110. Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, Go RS, Buadi FK, Lacy MQ, et al. *Revisiting complete response in light chain amyloidosis*. *Leukemia*. 2020;34(5):1472-5.
111. Muchtar E, Lin G, Grogan M. *The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis*. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(3):384-95.
112. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al. *Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis*. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2018;11(2):207-16.
113. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. *Hematology patient reported symptom screen to assess quality of life for AL amyloidosis*. *Am J Hematol*. 2017;92(5):435-40.
114. Singh JA, Satele D, Pattabasavaiah S, Buckner JC, Sloan JA. *Normative data and clinically significant effect sizes for single-item numerical linear analogue self-assessment (LASA) scales*. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:187.
115. Comenzo RL, Kastiris E, Maurer M, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar A, et al. *S875 subcutaneous daratumumab + cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (cybord) in patients with newly diagnosed amyloid light chain (al) amyloidosis: updated safety run-in results of andromeda*. *Hemasphere*. 2019;3(S1).
116. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. *Biometrics*. 1999;55(4):1188-92.
117. Robins JM, Finkelstein DM. *Correcting for Noncompliance and Dependent Censoring in an AIDS Clinical Trial with Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) Log-Rank Tests*. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88.

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 Amyloidosis/	172
7	exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/	0
8	amyloid*.mp.	3.117
9	6 or 7 or 8	3.117
10	5 and 9	16
11	remove duplicates from 10	11

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 Amyloidosis/	25.431
7	exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/	1.167
8	amyloid*.mp.	118.572
9	6 or 7 or 8	118.572
10	5 and 9	73
11	randomized controlled trial.pt.	532.501
12	controlled clinical trial.pt.	94.187
13	randomi#ed.ab.	624.109
14	placebo.ab.	218.456
15	clinical trials as topic.sh.	196.063
16	randomly.ab.	358.505
17	trial.ti.	241.063
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.409.911
19	exp animals/ not humans.sh.	4.836.485
20	18 not 19	1.299.774
21	randomized controlled trial.pt.	532.501
22	randomi#ed.mp.	940.285
23	placebo*.mp.	239.966
24	21 or 22 or 23	1.012.161
25	10 and 20	4
26	10 and 24	3
27	25 or 26	4
28	limit 27 to (english or german)	4
29	remove duplicates from 28	4

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.rm.	3.023
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.426
7	exp amyloidosis/	49.436
8	exp AL amyloidosis/	2.206
9	amyloid*.mp.	164.845
10	7 or 8 or 9	169.795
11	6 and 10	267
12	random*.tw.	1.669.566
13	placebo*.mp.	475.238
14	double-blind*.tw.	220.412
15	12 or 13 or 14	1.930.956
16	11 and 15	35
17	16 not Medline.cr.	35
18	limit 17 to (english or german)	35
19	remove duplicates from 18	33

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	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)

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

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 (Ergebnisbericht) ^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 (Ergebnisberichte) ^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 (Ergebnisberichte)

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 (Nutzenbewertungsverfahren)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Comenzo R, Kastritis E, Maurer M, Zonder JA, Minnema M, Schonland S, et al. <i>Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (CyBorD) in patients (Pts) with newly diagnosed amyloid light chain (AL) amyloidosis: safety run-in results of andromeda</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(15): 8011-8011	A7: Publikationstyp
02	Grogan, M, Maurer, MS, Witteles, R, Bhutani, D, Comenzo, RL, Dispenzieri, A, et al. <i>Effect of daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone on cardiac function and health-related quality of life in patients with newly-diagnosed al amyloidosis with cardiac involvement: results from the phase 3 andromeda study</i> . Journal of the American College of Cardiology. 2021; 77(18 Supplement 1): 3304	A7: Publikationstyp
03	Havasi, A, Sanchorawala, V, Lachmann, HJ, Wechalekar, AD, Leung, N, Kumar, S, et al. <i>Pos-799 Effect of daratumumab/bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone on renal function and hrqol in patients with newly-diagnosed al amyloidosis with renal involvement: results from the phase 3 andromeda study</i> . Kidney International Reports. 2021; 6(Suppl 4): S347	A7: Publikationstyp
04	Suzuki, K, Wechalekar, AD, Kim, K, Shimazaki, C, Kim, JS, Ikezoe, T, et al. <i>Subcutaneous daratumumab (DARA SC) + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) in asian patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Subgroupanalysis from the phase 3 andromeda study</i> . Blood. 2020; 136(Suppl 1): 11	A7: Publikationstyp
05	Wechalekar, AD, Palladini, G, Merlini, G, Comenzo, RL, Jaccard, A, Tran, NP, et al. <i>Rapid and deep hematologic responses are associated with improved major organ deterioration progression-free survival innewly diagnosed al amyloidosis: Results from andromeda</i> . Blood. 2020; 136(Suppl 1): 6	A7: Publikationstyp
06	Sanchorawala, V, Palladini, G, Minnema, MC, Jaccard, A, Lee, HC., Gibbs, SD, et al. <i>Health-related quality of life in patients with al amyloidosis treated with daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone: Results from the phase 3 andromeda study</i> . Blood. 2020; 136(Suppl 1): 37.	A7: Publikationstyp
07	Comenzo, RL, Kastritis, E, Palladini, G, Minnema, MC, Wechalekar, AD, Jaccard, A, et al. <i>Reduction in absolute involved free light chain and difference between involved and uninvolved free light chain is associated with prolonged major organ deterioration progression-free survival in patients with newly diagnosed al amyloidosis receiving bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone with or without daratumumab: results from andromeda</i> . Blood. 2020; 136(Suppl 1): 48	A7: Publikationstyp

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
08	Varga, C, Chaulagain, C. <i>Options for Chemotherapy and Scoring Response and Relapse</i> . Hematology/Oncology Clinics of North America. 2020; 34(6), 1115	A7: Publikationstyp
09	Briani, C, Visentin, A, Cerri, F, Quattrini, A. <i>From pathogenesis to personalized treatments of neuropathies in hematological malignancies</i> . Journal of the Peripheral Nervous System. 2020; 25(3): 212	A7: Publikationstyp
10	Gertz, M, Vaxman, I. <i>Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis</i> . Acta Haematologica. 2019; 141(2): 93	A2: Intervention
11	Palladini, G, Kastiris, E, Maurer, MS, Zonder, J, Minnema, MC, Wechalekar, AD, et al. <i>Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA</i> . Blood. 2020; 136(1): 71	A5: Studiendesign

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 4-175 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03207542	.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	Patientenpopulation
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.	Studienbezeichnung	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) Lenzoparlimab (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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
20	NCT04176718	Andrew Yee MAJR&DLMGH. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Patientenpopulation
21	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836014	Patientenpopulation
22	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpital 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	Patientenpopulation
23	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpital 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	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	Intervention
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
40	NCT04855136	Celgene. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855136	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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 ⁶⁴ Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311828	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
47	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262	Patientenpopulation
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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	NCT03180736	European Myeloma Network Janssen Research & Development L. 2021 Feb 21. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	Patientenpopulation
58	NCT04614636	Fate T. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614636	Patientenpopulation
59	NCT03095118	Fernando Ferverza MC. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation
60	NCT04124497	Fondazione EMN. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124497	Patientenpopulation
61	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: ²¹¹ 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	Patientenpopulation
63	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health (NIH). 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (²¹¹ At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04466475	Patientenpopulation
64	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
65	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
66	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
67	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
68	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopatias Malignas. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288765	Patientenpopulation
69	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	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
71	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	Patientenpopulation
72	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	Patientenpopulation
73	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
74	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
75	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04814615	Patientenpopulation
76	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
77	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	Patientenpopulation
78	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	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
80	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
81	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	Patientenpopulation
82	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
83	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
84	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497378	Patientenpopulation
85	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
86	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
87	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax™-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
88	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
89	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
90	NCT02477891	Janssen Research & Development L. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477891	Patientenpopulation
91	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
92	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	Patientenpopulation
93	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
94	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	Patientenpopulation
95	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
96	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	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
98	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
99	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
100	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
101	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 (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384654	Patientenpopulation
102	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
103	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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	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	Patientenpopulation
105	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	Patientenpopulation
106	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
107	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
108	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	Patientenpopulation
109	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	Patientenpopulation
110	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
111	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
112	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	Patientenpopulation
113	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	Patientenpopulation
114	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	Patientenpopulation
115	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	Patientenpopulation
116	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
117	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
118	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	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Intervention
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
151	NCT02955810	National University of Ireland GIJPTI. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955810	Patientenpopulation
152	NCT04136756	Nektar T. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136756	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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, Akershus. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513639	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
161	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
169	NCT04361851	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361851	Patientenpopulation
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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 SFJPMRF. 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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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 Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Patientenpopulation
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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)	Patientenpopulation
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)	Patientenpopulation
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)	Patientenpopulation
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)	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.	Studienbezeichnung	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Intervention
247	2017-001618-27	European Myeloma Network E. 2017 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	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
249	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
250	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
251	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
252	2020-003781-40	Genmab A. 2021 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Trial of GEN3014 (HexaBodyT«-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
253	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
254	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
255	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
256	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
257	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	Patientenpopulation
258	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
259	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
260	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
261	2007-003783-22	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma Ö‘ 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
262	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
263	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
264	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
265	2013-005525-23	Janssen-Cilag International NV. 2014 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23	Patientenpopulation
266	2014-000255-85	Janssen-Cilag International NV. 2014 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	Patientenpopulation
267	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
268	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
269	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
270	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
271	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	Patientenpopulation
272	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
273	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
274	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
275	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
276	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
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	Patientenpopulation
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 0%Ñ1 and 0%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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	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 Forskningsenhet MAHmASLIVS. 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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	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 Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO) ^a</i>			
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) Lenzoparlimab (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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
322	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204980	Patientenpopulation
323	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpital 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	Patientenpopulation
324	EUCTR2018-004330-15-FR	Assistance Publique - Hôpital de Paris (AP-HP). 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004330-15-FR	Patientenpopulation
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	Australasian 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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	Patientenpopulation
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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 treatment. 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 ⁶⁴ Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311828	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
355	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187262	Patientenpopulation
356	EUCTR2014-005189-31-DK	Dept Hematology SLB. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: Ô_omonal antibodies for treatment of bone marrow cancer. multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005189-31-DK	Patientenpopulation
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	Intervention
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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	NCT03180736	European MN. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180736	Patientenpopulation
367	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	Intervention
368	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
369	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
370	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
371	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
372	EUCTR2017-001618-27-GR	European Myeloma Network EMN. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Study to compare Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001618-27-GR	Patientenpopulation
373	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
374	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
375	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	Patientenpopulation
376	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
377	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
378	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
379	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
380	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
381	NCT01620879	Genmab. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620879	Patientenpopulation
382	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
383	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
384	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
385	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
386	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
387	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
388	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	Patientenpopulation
389	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
390	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
391	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
392	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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
393	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
394	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
395	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	Patientenpopulation
396	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	Patientenpopulation
397	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
398	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	Patientenpopulation
399	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
400	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
401	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
402	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
403	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	Patientenpopulation
404	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
405	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
406	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
407	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	Patientenpopulation
408	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
409	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
410	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
411	JPRN-JapicCTI-173625	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: An OpenLabel Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173625	Patientenpopulation
412	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
413	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
414	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
415	JPRN-JapicCTI-173665	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173665	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
416	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
417	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	Patientenpopulation
418	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	Patientenpopulation
419	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
420	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
421	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
422	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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
423	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	Patientenpopulation
424	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
425	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
426	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
427	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
428	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
429	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
430	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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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 γ -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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	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	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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
467	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-ES	Patientenpopulation
468	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
469	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
470	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	Patientenpopulation
471	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
472	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
473	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	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
475	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
476	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
477	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
478	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
479	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	Patientenpopulation
480	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
481	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	Patientenpopulation
482	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	Patientenpopulation
483	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	Patientenpopulation
484	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
485	EUCTR2020-004349-35-DK	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLIVS. 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
486	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
487	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
488	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
489	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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
490	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
491	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
492	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
493	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
494	NCT04868838	Mayo C. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868838	Patientenpopulation
495	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
496	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
497	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
498	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
499	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	Patientenpopulation
500	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	Patientenpopulation
501	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	Patientenpopulation
502	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	Patientenpopulation
503	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	Patientenpopulation
504	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	Patientenpopulation
505	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	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
506	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
507	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	Patientenpopulation
508	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
509	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	Patientenpopulation
510	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	Patientenpopulation
511	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	Patientenpopulation
512	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	Patientenpopulation
513	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	Patientenpopulation
514	NCT04775550	Omar N. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: DARA RVD For High Risk SMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04775550	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
515	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
516	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
517	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ	Patientenpopulation
518	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
519	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
520	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
521	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	Patientenpopulation
522	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
523	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
524	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
525	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
526	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	Patientenpopulation
527	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
528	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
529	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
530	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
531	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	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
532	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
533	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
534	EUCTR2017-003253-41-PL	Polish Myeloma Consortium. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Clinical Trial conduct to investigate if Daratumumab therapy for multiple myeloma patients with minimal residual disease (MRD) reappearance or biochemical relapse is effective in preventive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003253-41-PL	Patientenpopulation
535	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	Patientenpopulation
536	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
537	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
538	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	Patientenpopulation
539	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	Patientenpopulation
540	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
541	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
542	KCT0003345	Seoul National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Daratumumab plus DCEP for MM with plasmacytoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003345	Patientenpopulation
543	KCT0004202	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Phase 2 study of Daratumumab in combination with Thalidomide and Dexamethasone in relapsed or refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004202	Patientenpopulation
544	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	Patientenpopulation
545	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
546	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
547	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	Patientenpopulation
548	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	Patientenpopulation
549	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
550	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
551	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
552	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
553	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
554	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
555	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
556	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
557	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
558	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	Patientenpopulation
559	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	Patientenpopulation
560	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
561	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
562	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	Patientenpopulation
563	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
564	EUCTR2016-000433-51-DE	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000433-51-DE	Patientenpopulation
565	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
566	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
567	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
568	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	Patientenpopulation
569	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
570	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	Patientenpopulation
571	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
572	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
573	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
574	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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
575	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
576	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	Patientenpopulation
577	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
578	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
579	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
580	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	Patientenpopulation
581	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Patientenpopulation
582	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	Patientenpopulation
583	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Datenbank der EMA</i>			
584	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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
<i>AMIce Datenbank^b</i>			
586	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
587	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
588	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
589	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
590	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	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
592	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
593	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
594	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
595	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
596	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
597	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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Datenbank PharmNet.Bund^c</i>			
598	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
599	2019-003856-35	University of Cologne Germany. PharmNetBund: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab retreatment at first relapse (GMMGDADA). https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=2&_changebranch=true	Patientenpopulation
600	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	Patientenpopulation
601	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	Patientenpopulation
602	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	Patientenpopulation
603	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.	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=6&_changebranch=true	
604	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	Patientenpopulation
605	2018-004185-34	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Daratumumab to Evaluate Daratumumab Retreatment. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=8&_changebranch=true	Patientenpopulation
606	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
607	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
608	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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
609	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	Patientenpopulation
610	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	Patientenpopulation
611	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
612	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
613	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
614	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
615	2016-003801-32	<p>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 Recent Multiple Myeloma Therapy.</p> <p>https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=19&_changebranch=true</p>	Patientenpopulation
616	2016-003094-18	<p>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.</p> <p>https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=20&_changebranch=true</p>	Patientenpopulation
617	2016-000433-51	<p>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.</p> <p>https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=21&_changebranch=true</p>	Patientenpopulation
618	2016-001209-17	<p>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</p>	Patientenpopulation
619	2014-002273-11	<p>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.</p> <p>https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=23&_changebranch=true</p>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
620	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
621	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 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=25&_changebranch=true	Patientenpopulation
622	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	Patientenpopulation
623	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	Patientenpopulation
<p>a: Aufgrund technischer Limitationen auf dem ICTRP Suchportal sind die hinterlegten Links der ausgeschlossenen Treffer nicht funktional.</p> <p>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 PharmNet.Bund durchgeführt.</p> <p>c: Die hinterlegten Links der Treffer der PharmNet.Bund Recherche sind erst nach Anmeldung auf dem Suchportal funktional.</p> <p>Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden MEHRFACH aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Tabelle 4-176 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016</p> <p>Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Patientenpopulation
2	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/</p>	Patientenpopulation
3	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Patientenpopulation
4	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Patientenpopulation
5	<p>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).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019</p> <p>Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	<p>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/</p>	Patientenpopulation
7	<p>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/</p>	Patientenpopulation
8	<p>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/</p>	Patientenpopulation
9	<p>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/</p>	Patientenpopulation
10	<p>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/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	<p>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).</p> <p>Amgen GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Patientenpopulation
12	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.01.2017 Befristung des Beschlusses: 01.11.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Patientenpopulation
13	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/</p>	Patientenpopulation
14	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.10.2020 Beschlussfassung: 01.04.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/595/</p>	Patientenpopulation
15	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Amyloidose) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391).</p> <p>Alnylam Germany GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/389/</p>	Patientenpopulation
16	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-561).</p> <p>Celgene GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.08.2020 Beschlussfassung: 21.01.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant) (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-574).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.09.2020 Beschlussfassung: 18.02.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/</p>	Patientenpopulation
18	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 5%, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419).</p> <p>Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.01.2019 Beschlussfassung: 20.06.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/</p>	Patientenpopulation
19	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 15.09.2018 Beschlussfassung: 07.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/</p>	Patientenpopulation
20	<p>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).</p> <p>Takeda GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.06.2020 Beschlussfassung: 03.12.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/</p>	Patientenpopulation
21	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-512).</p> <p>Hexal AG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.05.2020 Beschlussfassung: 05.11.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/</p>	Patientenpopulation
22	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314).</p> <p>Roche Pharma AG 2017 Beginn des Verfahrens: 01.10.2017 Beschlussfassung: 16.03.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/</p>	Patientenpopulation
24	<p>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/</p>	Patientenpopulation
25	<p>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/</p>	Patientenpopulation
26	<p>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/</p>	Patientenpopulation
27	<p>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/</p>	Patientenpopulation
28	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018</p> <p>Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/</p>	Patientenpopulation
30	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie) (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313)</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017</p> <p>Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/</p>	Patientenpopulation
31	<p>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)</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/</p>	Patientenpopulation
32	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255)</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016</p> <p>Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Patientenpopulation
33	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom) (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-620)</p> <p>Eisai GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2021</p> <p>Beschlussfassung: 01.07.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/</p>	Patientenpopulation
34	<p>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)</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2019</p> <p>Beschlussfassung: 04.07.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402)</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 04.04.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/</p>	Patientenpopulation
36	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-517)</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.03.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/</p>	Patientenpopulation
37	<p>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)</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.05.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/620/</p>	Patientenpopulation
38	<p>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)</p> <p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2020</p> <p>Beschlussfassung: 03.06.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/</p>	Patientenpopulation
39	<p>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)</p> <p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2020</p> <p>Beschlussfassung: 03.06.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/</p>	Patientenpopulation
40	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291)</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017</p> <p>Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350)</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2018</p> <p>Beschlussfassung: 02.08.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/349/</p>	Patientenpopulation
42	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-518)</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.03.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/</p>	Patientenpopulation
43	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414)</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018</p> <p>Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/</p>	Patientenpopulation
44	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232)</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016</p> <p>Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/238/</p>	Patientenpopulation
45	<p>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).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018</p> <p>Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/</p>	Patientenpopulation
46	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249)</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016</p> <p>Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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/	Patientenpopulation
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/	Patientenpopulation
52	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien,	Patientenpopulation

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/	Patientenpopulation
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/	Patientenpopulation
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/	Patientenpopulation
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/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238)</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016</p> <p>Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Patientenpopulation
59	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238)</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016</p> <p>Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Patientenpopulation
60	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/</p>	Patientenpopulation
61	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/</p>	Patientenpopulation
62	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Patientenpopulation
63	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Patientenpopulation
65	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Patientenpopulation
66	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Patientenpopulation
67	<p>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)</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/</p>	Patientenpopulation
68	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Patientenpopulation
70	<p>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).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-177 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-177 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ANDROMEDA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung:</p> <p>Das Hauptziel der Studie ANDROMEDA ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab (D) in der Kombination bestehend aus Bortezomib (V), Cyclophosphamid (C) und Dexamethason (d) gegenüber der alleinigen Therapie mit VCd bei Studienteilnehmern mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose.</p> <p>Primäre Hypothese:</p> <p>Die Zugabe von Daratumumab zu VCd verbessert die Gesamtrate des kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR) im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit VCd bei Studienteilnehmern mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <p>Randomisiert</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1 : 1</p> <p>Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer</p> <p>Stratifizierung nach den folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa) • Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) • Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min) <p>Verblindung:</p> <p>Offen</p> <p>Studiendesign:</p> <p>Zweiarmig, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation:</p> <p>Multizentrisch</p> <p>Studienphase:</p> <p>Phase III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (03.04.2018):</p> <p>Hauptgrund für die Änderung ist die Anpassung an die Anfragen der HTA-Behörden und die Überarbeitung der AL-Amyloidose Responsekriterien</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Klärung, dass die Einverständniserklärung vor der Durchführung jeglicher studienspezifischer Verfahren unterzeichnet werden muss • Klärung der Zensierung von Daten für sekundäre Endpunkte, wie die Zeit bis zum kompletten hämatologischen Ansprechen und die Zeit bis zum Organansprechen • Stratifizierung nach dem kardialen Stadium erfolgt basierend auf der Mayo-Stadieneinteilung • Klärung der Definition der hämatologischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der Empfehlung des AMY3001 Lenkungsausschuss (das nachweisbare monoklonale Protein muss über einem vordefinierten quantitativen Niveau liegen, um eine Krankheitsprogression zu beschreiben) • Aufführen zusätzlicher Einzelheiten in Bezug auf die Beobachtung der Studienteilnehmer nach Beendigung der Verabreichung der Studienmedikation während Zyklus 1 • Erfassung der patientenberichteten Endpunkte nach Krankheitsprogression • Sicherstellen einer genauen Dokumentation der ärztlichen Begegnungen • Das Symptom „Schwindel“ ist unspezifisch und nicht auf die Amyloidose zurückzuführen. • Aktualisierung der Kriterien für das renale Ansprechen gemäß der Publikation von Palladini (25) • Überarbeitung der Ausschlusskriterien und des Safety-Follow-up für HBV zur Anpassung an die regionalen Leitlinien für das Management von HBV-Infektionen • Erläuterung, dass Daratumumab mit rHuPH20 enthält, das in Japan als aktive Substanz gehandhabt wird • Klärung, dass eine Daratumumab-Monotherapie in den Vereinigten Staaten, der Europäischen Union und anderen Ländern zugelassen ist • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde für eine erhöhte Sicherheitsüberwachung bei der Behandlung mit Bortezomib • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde, nach Absetzen von Cyclophosphamid die Verhütungsdauer zu verlängern • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde, Studienteilnehmer mit Überempfindlichkeit oder Kontraindikationen für Cyclophosphamid oder einen seiner Metaboliten von der Studie auszuschließen • Serum ist der bevorzugte Probentyp für Schwangerschaftstests • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde bezüglich der Aufnahme einer Nutzen-Risiko-Bewertung in das Studienprotokoll • Bereitstellung von mehr Details über die Prävention und Behandlung von Infusionsreaktionen im Zusammenhang mit der Daratumumab-Infusion
--	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Dosisanpassungen für Cyclophosphamid • Klärung der Dexamethason-Gabe in ausgewählten Studienpopulationen • Hinzufügen von Kriterien für die Verwendung von CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren bei der Verwendung von Bortezomib • Vornehmen geringfügiger Klarstellungen im gesamten Protokoll • Anpassung des Textes an die jüngsten Änderungen der Protokollvorlage <p>Amendment 2 (23.01.2019):</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung resultiert aus der Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos (Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus [HBV]). Zusätzlich wurden Überarbeitungen und Klarstellungen zur Krankheitsbewertung, PK und Immunogenität, zu Erhebungszeitpunkten und Definitionen für Biomarker sowie für andere Parameter im gesamten Protokoll vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Text zur Identifizierung von HBV-Reaktivierung, Testung und Management von Studienteilnehmern mit einem HBV-Reaktivierungspotenzial wurde hinzugefügt oder modifiziert als Reaktion auf die Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos (HBV-Reaktivierung). • Klarstellungen zur Krankheitsbewertung, zur PK und Immunogenität sowie zu den Erhebungszeitpunkten und Definitionen für Biomarker • Klärungen in Bezug auf die Diagnose der Amyloidose • Klärung der Dosierung von Daratumumab in Hinblick auf die Toxizität • Durchführung durchweg geringfügiger Änderungen und Klarstellungen • Behebung kleinerer Fehler <p>Amendment 3 (10.10.2019):</p> <p>Hauptgrund für die Änderung ist die Klarstellung, dass ein aggregiertes (hämatologisches und organbezogenes) Progressionsfreies Überleben (PFS) in dieser Studie nun in ein spezifisches hämatologisches PFS (HemPFS) aufgeteilt wird, das dabei in ein exploratives Ziel überführt wird, während die organspezifischen Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens als sekundäre Ziele verbleiben. Es wird eine Analyse zum CHR nach 6 Monaten hinzugefügt. Die Schweregrade der unerwünschten Ereignisse werden an die Definitionen der Schweregrade des NCI-CTCAE in der Version 4.03 angepasst. Gleichzeitig wird die Liste der erwarteten Ereignisse in Anhang 12 des Protokolls aktualisiert sowie weitere Überarbeitungen und Klarstellungen vorgenommen, die aus dem Zugewinn an Wissen seit dem ersten Studienprotokoll resultieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Fortschreiten der Amyloidose kann sowohl durch eine hämatologische Progression als auch durch eine Organprogression erfolgen. Es liegen derzeit keine
--	---

		<p>Publikationen vor, um die klinische Bedeutsamkeit des aggregierten (hämatologischen und Organ-) PFS als Endpunkt bei der Behandlung der AL-Amyloidose zu beurteilen. Eine richtungsweisende Analyse des organspezifischen Ansprechens und der organspezifischen Progression wird berichtet werden. Der Endpunkt PFS wird in dieser Studie spezifisch für hämatologische Parameter verwendet und in HemPFS umbenannt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme einer Analyse der Rate der Studienteilnehmer mit CHR nach 6 Monaten • Überarbeitung der Kriterien der Schweregrade für unerwünschte Ereignisse zur Anpassung der Definitionen der Schweregrade des NCI-CTCAE v4.03 • Ein erwartetes Ereignis ist ein unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend), das häufig als Folge der zugrundeliegenden Krankheit oder krankheitsbezogener Untersuchungen oder Hintergrundtherapien auftritt. Daher können einige erwartete Ereignisse, die bereits als unerwünschte Ereignisse für Daratumumab aufgeführt sind, gestrichen werden. • Bei Studienteilnehmern, bei denen mehr als ein Organ beteiligt ist, kann es zu Unstimmigkeiten im Ansprechen oder in der Progression eines Organs kommen. Zu Baseline kann ein Studienteilnehmer eine fortgeschrittene Organschädigung in einem Organ haben, die weiter fortschreitet (d. h. der Studienteilnehmer kann den bestehenden Grad der Schädigung nicht überwinden). Der gleiche Studienteilnehmer kann jedoch in einem anderen Organ eine Verbesserung erfahren. • Bei Patienten mit AL-Amyloidose kommt es häufig zu einer Unverträglichkeit oder zu unerwünschten Ereignissen bei der Behandlung mit Steroiden. Infusionsbedingte Reaktionen treten typischerweise während der ersten Behandlungszyklen von Daratumumab auf. • Während der Durchführung dieser Studie wurde deutlich, dass die Leitlinien von Comenzo 2012 (8) eine Klarstellung erfordern. Auf der Grundlage eines tieferen Verständnisses der Krankheitsbiologie und der Ergebnisse(108, 109) sowie des Einflusses von Daratumumab auf die freien Leichtketten im Serum (115), die die Definition eines kompletten hämatologischen Ansprechens beeinflussen, ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten FLC (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des kompletten hämatologischen Ansprechens nicht erforderlich. • Bereitstellung von Aktualisierungen der pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und Immunogenitätsbewertungen • Laborwerte können aus einer Vielzahl von Gründen schwanken • Vorlage von Überarbeitungen, Aktualisierungen und Klärungen
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behebung kleinerer Fehler und Inkonsistenzen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit, in der die Studie durchgeführt wird). 2. Histopathologische Diagnose der Amyloidose auf Basis der Detektion durch Immunhistochemie und durch eine grüne Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop von Gewebeproben aus anderen Organen als Knochenmark, die zuvor mit Kongorot eingefärbt wurden, oder durch ein charakteristisches Aussehen im Elektronenmikroskop (siehe Abschnitt 9.1.2.1 des Protokolls) Berücksichtigung spezifischer Populationen, bei denen andere Amyloidose-Formen vorliegen können: <ol style="list-style-type: none"> a. Für männliche Studienteilnehmer, die 70 Jahre oder älter sind und bei denen nur eine kardiale Beteiligung vorliegt, und bei Studienteilnehmern afrikanischer Abstammung (schwarze Studienteilnehmer) wird die massenspektrometrische Typisierung eines AL-Amyloids in einer Gewebebiopsie empfohlen, um andere Amyloidoseformen, wie eine altersbezogene Amyloidose oder eine hereditäre Amyloidose (ATTR Mutation), auszuschließen. 3. Messbare Erkrankung der Amyloid-Leichtketten-Amyloidose, definiert durch mindestens EINEN der folgenden Punkte: <ol style="list-style-type: none"> a. Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl durch Proteinelektrophorese (Routine Serumprotein-Elektrophorese und Immunfixation (Immunfixationselektrophorese), durchgeführt in einem Zentrallabor) b. freie Leichtketten im Serum ≥ 50 mg/l mit einem abnormalen Kappa : Lambda-Verhältnis oder einer Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (dFLC) ≥ 50 mg/l. <p><i>Anmerkung:</i> Eine messbare Erkrankung in Form von Bence-Jones-Proteinurie im Urin ist für die Aufnahme in die Studie nicht ausreichend</p> 4. Ein oder mehrere von der AL-Amyloidose betroffene Organe gemäß den Konsensus-Leitlinien (siehe Anhang 2 des Protokolls). 5. ECOG-Performance Status 0, 1 oder 2 (siehe Anhang 1 des Protokolls) 6. Die klinischen Laborwerte des Studienteilnehmers erfüllen während der Screening-Phase vor der Behandlung die folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ b. Hämoglobinwert $\geq 8,0$ g/dl (≥ 5 mmol/l); Transfusion von Erythrozyten erlaubt bis 7 Tage vor der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$; Transfusion von Thrombozyten sind ohne Einschränkung während der Screening-Phase erlaubt</p> <p>d. Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert $\leq 2,5 \times \text{ULN}$</p> <p>e. Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert $\leq 2,5 \times \text{ULN}$</p> <p>f. Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, außer bei Personen mit Gilbert-Syndrom, hier beträgt der Wert für das direkte Bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$</p> <p>g. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $\geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Bitte beachten: der eGFR-Wert wird gemäß der CKD-EPI-Gleichung gemessen (siehe Anhang 5 des Protokolls für Details)</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr (wenn dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Studienteilnehmerin entspricht) zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Empfängnisverhütung gleichzeitig anzuwenden. Dazu gehört eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung (Ligatur der Eileiter, Intrauterinpeessar, hormonelle Verhütung (z. B. Antibabypillen, Injektionen, Hormonpflaster, Vaginalringe oder Implantate) oder Vasektomie des Partners) und eine zusätzliche wirksame Verhütungsmethode (Latex- oder synthetisches Kondom, Diaphragma oder Portiokappe). Die Empfängnisverhütung muss 4 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation beginnen und für 1 Jahr nach Absetzen von Cyclophosphamid oder für 3 Monate nach Absetzen von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, fortgeführt werden. Eine zuverlässige Verhütung ist auch dann indiziert, wenn in der Vergangenheit bereits Unfruchtbarkeit diagnostiziert worden ist, es sei denn, sie ist auf eine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie zurückzuführen.</p> <p>8. Während der Studie und für 1 Jahr nach Absetzen von Cyclophosphamid oder für 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Daratumumab, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, müssen sich Frauen damit einverstanden erklären, keine Eizellen zum Zweck der assistierten Reproduktion zu spenden.</p> <p>9. Ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist und sich keiner Vasektomie unterzogen hatte, muss zustimmen, eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung zu verwenden, z.B. entweder selbst in Form der Verwendung eines Kondoms mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen, oder in der Form, dass die Partnerin eine Okklusionskappe (Diaphragma oder Portiokappe/Gewölbedeckel) mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen nutzt. Dieses ist anzuwenden während und bis zu 6 Monate nach Absetzen von Cyclophosphamid oder 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Männer dürfen während der Studie und für 6 Monate nach Absetzen von Cyclophosphamid oder 3 Monate nach der letzten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verabreichung von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, kein Sperma spenden.</p> <p>10. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Serum bevorzugt) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung vorlegen. Die Anforderungen während der Behandlungsphase können dem Zeitplan entnommen werden (siehe Tabelle 1 des Protokolls).</p> <p>11. Jeder Studienteilnehmer oder dessen gesetzlich zulässiger Vertreter muss eine Einverständniserklärung unterzeichnen, in der er oder sie bescheinigt, dass er oder sie den Zweck und die Verfahren versteht, die in der Studie erforderlich sind, und dass er oder sie bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Studienteilnehmer müssen bereit und in der Lage sein, sich an die in diesem Studienprotokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen, die in der Einverständniserklärung dargelegt sind, zu halten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Therapie der AL-Amyloidose oder des Multiplen Myeloms, einschließlich Medikamente, die CD38 zum Ziel haben mit Ausnahme von 160 mg Dexamethason (oder einem gleichwertigen Kortikosteroid) als maximaler Exposition vor der Randomisierung 2. Vorangegangene oder aktuelle Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms, einschließlich des Vorliegens einer lytischen Knochenkrankung, eines Plasmozytoms, >=60% Plasmazellen im Knochenmark, oder einer Hyperkalzämie 3. Nachweis signifikanter kardiovaskulärer Zustände wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> a. NT-ProBNP >8.500 ng/l b. Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IIIb oder IV (siehe Anhang 3 des Protokolls) c. Herzinsuffizienz, die nach Ansicht des Prüfarztes auf einer ischämischen Herzkrankheit (z.B. früherer Myokardinfarkt mit dokumentierter Anamnese von kardialer Enzym-Erhöhung und EKG-Veränderungen) oder unkorrigierte Herzklappenerkrankung basiert und nicht primär durch AL-Amyloid-Kardiomyopathie bedingt ist d. Stationäre Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Medikation oder perkutane kardiale Intervention mit neuem Stent innerhalb von 6 Monaten oder Bypass-Transplantation der Koronararterien innerhalb von 6 Monaten e. Herzinsuffizienz, kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>f. Studienteilnehmer mit einer Vorgeschichte von anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder beendeter ventrikulärer Fibrillation oder mit einer Vorgeschichte einer Dysfunktion der atrioventrikulären (AV) oder sinoatrialen (SA) Knoten, für die ein Herzschrittmacher oder ein implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD) indiziert, aber nicht angewendet wurde (Studienteilnehmer, die bereits einen Herzschrittmacher oder einen implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (ICD) haben, sind zur Teilnahme an der Studie zugelassen)</p> <p>g. 12-Kanal-EKG bei Screening, das ein mit der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTcF) >500 ms zu Baseline zeigt. Studienteilnehmer mit einem Herzschrittmacher können unabhängig vom berechneten QTc-Intervall in die Studie eingeschlossen werden</p> <p>h. Systolischer Blutdruck in Rückenlage <90 mm Hg, oder symptomatisch orthostatische Hypotonie, definiert als eine Senkung des systolischen Blutdrucks im Stehen von >20 mm Hg trotz medikamentöser Behandlung (z. B. Midodrin, Fludrocortison) ohne Volumenmangel</p> <p>4. Geplante Stammzelltransplantationen während der ersten 6 Zyklen der gemäß Protokoll durchgeführten Therapie sind ausgeschlossen. Die Entnahme von Stammzellen während der ersten 6 Zyklen der gemäß Protokoll durchgeführten Therapie ist erlaubt.</p> <p>5. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung (außer AL-Amyloidose) innerhalb von 3 Jahren vor der Randomisierung (Ausnahmen sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinome der Haut, in situ-Karzinome der Zervix oder der Brust oder andere nicht-invasive Läsionen, die nach Ansicht des Prüfarztes, in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als geheilt gelten mit einem minimalen Risiko eines Rezidivs innerhalb von 3 Jahren).</p> <p>6. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem forcierten Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) <50% des vorhergesagten Normwertes. Anmerkung: Ein FEV1-Test ist erforderlich für Studienteilnehmer, bei denen der Verdacht auf COPD besteht. Studienteilnehmer mit einem FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden</p> <p>7. Mittleres oder schweres persistierendes Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre (siehe Anhang 6 des Protokolls) oder derzeit unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Studienteilnehmer mit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem leichten persistierendem Asthma sind in der Studie erlaubt)</p> <p>8. Studienteilnehmer mit seropositivem HIV-Test</p>

		<p>9. Einer der folgenden Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Hepatitis B seropositiv (definiert durch einen positiven Test auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]). Probanden mit abgeschlossener Infektion (d.h. Studienteilnehmer, die HBsAg-negativ, aber positiv für Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen [anti-HBc] und/oder für Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [anti-HBs] sind) werden mittels einer Echtzeit-PCR bezüglich ihres Hepatitis B-Virus (HBV)-DNA-Spiegels gescreent. Studienteilnehmer mit positivem PCR-Test werden ausgeschlossen. Ausnahme: Studienteilnehmer mit serologischen Befunden, die auf eine HBV-Impfung (Anti-HBs-Positivität als einziger serologischer Marker) UND eine bekannte Vorgeschichte früherer HBV-Impfungen hindeuten, müssen nicht mittels PCR auf HBV-DNA-Spiegel getestet werden. b. Hepatitis C seropositiv (außer im Rahmen einer nachhaltigen virologischen Antwort [SVR], definiert als Virenfreiheit mindestens 12 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie). <p>10. Grad 2 sensorische oder Grad 1 schmerzhafte periphere Neuropathie.</p> <p>11. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen jegliche der Studienmedikamente einschließlich Bortezomib, Bor, Mannitol oder Cyclophosphamid oder einer seiner Metaboliten.</p> <p>12. Gleichzeitig auftretende medizinische Zustände oder Krankheiten (z.B. aktive systemische Infektion), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen.</p> <p>13. Jegliche Form einer Nicht-AL-Amyloidose, einschließlich Wildtyp- oder mutierter (ATTR) Amyloidose.</p> <p>14. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern, Hyaluronidase, humanen Proteinen oder deren Hilfsstoffe (siehe Investigator's Brochure), oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten.</p> <p>15. Bekannte oder vermutete Unfähigkeit des Studienteilnehmers, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen) oder der Studienteilnehmer ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte.</p> <p>16. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 1 Jahr nach Absetzen von Cyclophosphamid oder 3 Monate nach der</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Verabreichung von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, eine Schwangerschaft planen.</p> <p>17. Studienteilnehmer, die ein Prüfmedikament (einschließlich Impfstoffe in Prüfung) oder die ein in Prüfung befindliches invasives Medizinprodukt erhielten innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1</p> <p>18. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 oder Operationen, von denen keine vollständige Erholung zu verzeichnen ist, oder eine geplante Operation in der Zeit, in der der Studienteilnehmer voraussichtlich an der Studie teilnimmt, oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienmedikation. Anmerkung: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen, die unter Lokalanästhesie durchgeführt werden sollen, können teilnehmen.</p> <p>19. Studienteilnehmer, die starke CYP3A4-Induktoren einnehmen, müssen deren Verwendung mindestens 5 Halbwertszeiten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einstellen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Prüfarztleiter: Giampaolo Merlini, Center for Research and Treatment of Systemic Amyloidosis, University Hospital Policlinico San Matteo, Pavia, Italien</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Australien (4), Belgien (4), Brasilien (8), China (5), Dänemark (3), Deutschland (7), Frankreich (11), Griechenland (2), Großbritannien (2), Israel (5), Italien (6), Japan (12), Kanada (6), Mexiko (2), Niederlande (5), Polen (3), Schweden (2), Spanien (10), Südkorea (5), Türkei (6), Ungarn (3), USA (29) = 22 Länder, 140 Zentren</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screeningphase: Bis zu 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1</p> <p>Behandlungsphase: Zyklus 1 beginnt innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung. Jeder nachfolgende Zyklus beginnt 28 Tage nach Tag 1 des vorangegangenen Zyklus innerhalb eines erlaubten Zeitfensters von 5 Tagen.</p> <p>D-VCd-Arm: Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: Prämedikation Dexamethason, dann Daratumumab, dann Cyclophosphamid, dann Bortezomib, dann die verbleibende Menge Dexamethason</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 15</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression oder Beginn einer nachfolgenden Therapie, jedoch maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) seit der 1. Studienmedikation: 1.800 mg s.c. Tag 1</p> <p>+</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22</p> <p><u>An Tagen mit Daratumumab-Gabe:</u> Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid</p> <p>+</p> <p><u>Cyclophosphamid:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche</p> <p><u>An Tagen mit Daratumumab-Gabe:</u> Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab</p> <p>+</p> <p><u>Dexamethason</u> (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): <u>An Tagen ohne Daratumumab-Gabe:</u> 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden.</p> <p><u>An Tagen mit Daratumumab-Gabe:</u> 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 als Prämedikation für Daratumumab 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 am Tag nach der Daratumumab-Gabe</p> <p><u>Genereller Hinweis:</u> Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 (an Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) verabreicht werden.</p> <p><u>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</u> Um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, erhalten alle Studienteilnehmer 1 (bevorzugt) bis 3 Stunden vor jeder subkutanen Daratumumab-Infusion die folgenden Präinfusionsmedikamenten:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason: (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) 20 mg i.v. oder p.o. • Antipyretikum (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) (Promethazin i.v. soll vermieden werden) • Montelukast (Leukotrien-Inhibitor): 10 mg p.o. (oder ein Äquivalent) kann optional in Zyklus 1 an Tag 1 vorab bis zu 24 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. <p>Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Gabe außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Verabreichung erfolgt innerhalb von 3 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Die Verabreichung von niedrig dosiertem oralen Methylprednisolon (<=20 mg) oder eines Äquivalents soll am Tag nach der subkutanen Daratumumab-Infusion in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Für den Fall, dass in dem eingesetzten Therapieregime bereits ein Kortikosteroid (z. B. Dexamethason) am Tag nach der subkutanen Daratumumab-Infusion verabreicht wird, ist keine zusätzliche Verabreichung von Steroiden zur Postmedikation erforderlich, es kann jedoch dennoch vom Prüfarzt erwogen werden.</p> <p>Für Studienteilnehmer im D-VCd-Arm, die nach Abschluss von 6 Zyklen D-VCd die Behandlung mit einer Daratumumab-Monotherapie fortsetzen und bei denen keine infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse auftreten, liegt die Verabreichung von Kortikosteroiden nach der Daratumumab-Infusion im Ermessen des Prüfarztes. Hinweis: Die Studienteilnehmer erhalten weiterhin vor jeder Gabe von Daratumumab 20 mg Dexamethason oder ein Äquivalent zur Vorbehandlung.</p> <p>Bei Studienteilnehmern mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit leichtem Asthma oder mit COPD mit FEV1 <80 % beim Screening oder im Studienverlauf ohne Anamnese) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Inhibitor (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol Aerosol • Medikation zur Kontrolle von Lungenerkrankungen (z. B. inhalative Kortikosteroide plus lang-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist für Studienteilnehmer mit Asthma, lang-wirksame Bronchodilatoren wie
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tiotropium oder Salmeterol plus inhalative Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)</p> <p>Darüber hinaus können diese Risikostudienteilnehmer nach der subkutanen Daratumumab-Infusion zur Überwachung bis zu 2 Nächten lang hospitalisiert werden.</p> <p>VCd-Arm:</p> <p>Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: zuerst Dexamethason, dann Cyclophosphamid, zum Schluss Bortezomib</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22</p> <p>+</p> <p><u>Cyclophosphamid:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche</p> <p>+</p> <p><u>Dexamethason:</u> (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden.</p> <p><u>Genereller Hinweis:</u> Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Ziel ist die Bewertung der Wirksamkeit von D-VCd im Vergleich zu VCd allein bei der Behandlung von neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des klinisch beobachtbaren zusammengesetzten Endpunktes für Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS) nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Bewertung der folgenden Wirksamkeitsmaße nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein: <ul style="list-style-type: none"> ○ Organansprechrage ○ Gesamtüberleben ○ Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Fatigue, der psychischen Funktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit VCd • Beurteilung der Pharmakokinetik von Daratumumab und der Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20 • Untersuchung des MRD-Status bei Amyloidose-Patienten als Surrogat für das Hämatologische Progressionsfreie Überleben (HemPFS) und Gesamtüberleben oder als Biomarker für einen Rückfall <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des HemPFS • Bewertung von Biomarkern für das Ansprechen nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Bewertung der physischen Funktion, der Verbesserung der Symptome, der Verbesserung der Funktionen sowie des Gesundheitsnutzens nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Bewertung der diastolischen Funktion nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Untersuchung der Pharmakokinetik / Pharmakodynamik von Daratumumab, wie z. B. die Expositions-Ansprechen-Beziehung für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte oder krankheitsbezogene oder mechanismusbezogene Biomarker <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Prozeduren: Einverständniserklärung, Einschlusskriterien, Demographie, Anamnese, Ausgabe der Studien-ID-Karte, Größe, Thorax-Röntgenaufnahme, FEV1-Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 <p>Beurteilung lytischer Krankheitsanteile</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 42 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 <p>Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 7 Tag 1 und wenn klinisch indiziert (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage), wenn dieses vor Zyklus 7 Tag 1 liegt • Zum Beginn der Beobachtungsphase

		<p>ECOG-PS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-6 Tag 1 • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) <p>12-Kanal-EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) <p>Körperliche Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Unabhängig von der Studienphase: symptom- und krankheitsorientierte Untersuchung, wenn klinisch indiziert <p>Blutgruppe, Rhesusfaktor und Indirekter Antiglobulin-Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (nur D-VCd-Arm) <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Schwangerschaftstest (nur Frauen im gebärfähigen Alter):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation <p>Serum Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-2 Tag 1, 15 • Zyklus 3-6 Tag 1, 15 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation <p>Hepatitis B-Serologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1
--	--	--

		<p>HBV-DNA-Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 Q12W • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • Q12W bis zu 6 Monaten nach der letzten Gabe der Studienmedikation <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6 Tag 1, 15 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation <p>Vitalzeichen (Blutdruck, Temperatur, Puls):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6 Tag 1, 15 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) <p>Messung in sitzender Position</p> <p>D-VCd-Arm: Messung direkt vor und nach der subkutanen Daratumumab-Infusion</p> <p>VCd-Arm: Messung vor der Gabe der Studienmedikation</p> <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs:</p> <p>Klinische Bewertung von MOD-PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>NYHA-Klassifikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Serum-Protein-Elektrophorese, Urin-Elektrophorese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Serum-FLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>NT-proBNP-, Troponin T-, HS Troponin T-Bestimmung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Medizinische Ressourcennutzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Q28T • Zyklus 7+ Q8W • Q8W in der Nachbeobachtungsphase • Q16W in der Langzeit-Follow-up-Phase <p>Patientenberichtete Endpunkte:</p> <p>Elektronische Erfassung der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, SF-36v2 (jeweils bis zu 4 Tagen vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (± 14 Tage) <p>Biomarker:</p> <p>Knochenmarkbiopsie, Knochenmarkaspiration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 56 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Wenn klinisch möglich, wird Knochenmark bei Erreichen eines CHR für die MRD-Beurteilung entnommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Archivierte Knochenmarkbiopsie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu jeder Zeit vor Medikation <p>Biomarker im Vollblut und im Plasma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 6 Tag 1 • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) <p>Pharmakokinetik und Immunogenität:</p> <p>Pharmakokinetik von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 1 Tag 4 (± 1 Tag) • Zyklus 1 Tag 8 vor Medikation • Zyklus 2 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 3 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 3 Tag 4 (± 1 Tag) • Zyklus 7 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 12 Tag 1 vor Medikation • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • 8 Wochen nach der letzten Gabe von Daratumumab (± 1 Woche) <p>Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 2 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 3 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 7 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 12 Tag 1 vor Medikation • 30 Tage nach Behandlungsende (± 3 Tage) • 8 Wochen nach der letzten Gabe von Daratumumab (± 1 Woche) <p>Stammzellsammlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diese ist erlaubt, die Transplantation darf erst nach Abschluss von Zyklus 6 durchgeführt werden. Die zur Mobilisierung eingesetzten Medikamente, die Ausbeute der Stammzellen sowie die Zeit bis zur Regenerierung sind zu dokumentieren. <p>Fortlaufende Erhebungen:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Gabe der letzten Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Gabe der letzten Studienmedikation <p>Fortlaufende Erhebungen und Erhebungen in der Follow-up-Phase:</p> <p>Gesamtüberleben, Sekundärmalignome, nachfolgende Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Studienverlauf und alle 16 Wochen während des Follow-up
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Rahmen des Protokoll-Amendment INT-1 wurden die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der patientenberichteten Endpunkte 16 und 32 Wochen nach Krankheitsprogression (MOD-PFS) • Aktualisierung der Kriterien für das renale Ansprechen gemäß der Publikation von Palladini (25) • Klärung der Definition der hämatologischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der Empfehlung des AMY3001 Lenkungsausschuss (das nachweisbare monoklonale Protein muss über einem vordefinierten quantitativen Niveau liegen, um eine Krankheitsprogression zu beschreiben) <p>Im Rahmen des Protokoll-Amendment INT-3 wurden die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Fortschreiten der Amyloidose kann sowohl durch eine hämatologische Progression als auch durch eine Organprogression erfolgen. Es liegen derzeit keine Publikationen vor, um die klinische Aussagekraft des aggregierten (hämatologischen und Organ-) PFS als Endpunkt bei der Behandlung der AL-Amyloidose zu beurteilen. Eine richtungsweisende Analyse des organspezifischen Ansprechens und der organspezifischen Progression wird berichtet werden. Der Endpunkt PFS wird in dieser Studie spezifisch für hämatologische Parameter verwendet und in HemPFS umbenannt. PFS wird aus der Liste der sekundären Endpunkte gestrichen und HemPFS in die Liste der explorativen Endpunkte aufgenommen. • Es wird eine Analyse der Rate an CHR nach 6 Monaten hinzugefügt • Bei Studienteilnehmern, bei denen mehr als ein Organ beteiligt ist, kann es zu Unstimmigkeiten im Ansprechen oder in der Progression eines Organs kommen. Zu Baseline kann ein Studienteilnehmer eine fortgeschrittene Organschädigung in einem Organ haben, die weiter fortschreitet (d.h. der Studienteilnehmer kann den bestehenden Grad der Schädigung nicht überwinden). Der gleiche Studienteilnehmer kann jedoch in einem anderen Organ eine Verbesserung erfahren. Daher werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen das Ansprechen und die Progression betreffend für jedes zu Baseline beteiligte Organ separat berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Durchführung dieser Studie wurde deutlich, dass die Leitlinien von Comenzo 2012 (8) eine Klarstellung erfordern. Auf der Grundlage eines tieferen Verständnisses der Krankheitsbiologie und der Ergebnisse (108, 109) sowie des Einflusses von Daratumumab auf die freien Leichtketten im Serum (115), die die Definition eines kompletten hämatologischen Ansprechens beeinflussen, ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten FLC (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des kompletten hämatologischen Ansprechens nicht erforderlich. <p>Im Rahmen des SAP-Amendment INT-1 wurden zusätzlich zu den in den Protokoll-Amendments genannten Änderungen die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es erfolgt für das Organsprechen und die Organprogression für jedes Organ eine Analyse nach 6 Monaten. • Es werden die folgenden Endpunkte als unterstützende Analysen hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Erreichen eines PR oder besser und die Dauer eines PR oder besser ○ Zeit bis zum Ansprechen iFLC <ULN und dFLC <10 mg/l • Es werden die folgenden Subgruppen definiert <ul style="list-style-type: none"> ○ t(11;14) ○ Zytogenetisches Risiko <p>Im Rahmen des SAP-Amendment INT-2 wurden zusätzlich zu den in den Protokoll-Amendments genannten Änderungen die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des Endpunktes MOD-PFS wird aufgrund von Kommentaren der FDA mittels der IPCW-Methode ausgewertet, um die Schätzungen des Behandlungseffekts bei Vorhandensein einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zu adjustieren. • Aus der Definition für die klinische Manifestation des Herzversagens wird die Dyspnoe in Ruhe an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen basierend auf Kommentaren der FDA entfernt • Es wird der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen iFLC ≤= 20 mg/l als unterstützende Analyse hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße für diese Studie basiert auf der alternativen Hypothese einer 15 %igen Verbesserung der Gesamtrate an CHR. Bei einer geschätzten Gesamtrate an CHR von 25 % für den VCd-Arm (91) und einer Verbesserung um 15 % durch die Hinzunahme von Daratumumab ergibt sich für den D-VCd-Arm eine Gesamtrate an CHR von 40 %. Ungefähr 360 Studienteilnehmer (180 Studienteilnehmer pro Arm) liefern eine Teststärke von mehr als 85 %, um unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendung eines Likelihood-Quotienten-Tests mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ eine 15 %ige Verbesserung der Gesamtrate an CHR festzustellen.</p> <p>Nach abgeschlossener Behandlung wird die Beobachtungsphase fortgesetzt, bis 200 Ereignisse für den Endpunkt MOD-PFS beobachtet worden sind. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ kann so eine Reduktion des Risikos eine hämatologische Krankheitsprogression zu erleiden, eine schwere Organschädigung zu erleiden oder zu versterben um 33 % erreicht werden. Das entspricht einem Hazard Ratio von 0,67 (D-VCd vs. VCd).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie sind zwei Zwischenanalysen geplant. Die 1. Zwischenanalyse wird durchgeführt, nachdem die ersten 30 Studienteilnehmer für mindestens einen Zyklus in jedem Arm behandelt wurden. Der Zweck der 1. Zwischenanalyse ist eine umfassende Bewertung der Sicherheit. Die 2. Zwischenanalyse wird durchgeführt, nachdem insgesamt mindestens 180 Studienteilnehmer über mindestens 6 Zyklen behandelt wurden. Der Zweck der 2. Zwischenanalyse besteht in der Bewertung der kumulativen vorläufigen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. In dieser 2. Zwischenanalyse werden auch Regeln festgelegt, bei denen die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit oder Nutzlosigkeit abgebrochen wird. Die Studie kann wegen Nutzlosigkeit abgebrochen werden, wenn das CHR im D-VCd-Arm gleich oder schlechter ist als im VCd-Arm. Die Studie kann aufgrund hoher Wirksamkeit abgebrochen werden, wenn bei dieser Zwischenanalyse das Signifikanzniveau eine Überlegenheit von D-VCd gegenüber VCd festgestellt wird (α kleiner oder gleich 0,0001 (2-seitig)). Die primäre Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Probanden für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden. Das α-spending beträgt 0,04999 (2-seitig).</p> <p>Ein unabhängiges als verblindet geltendes Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC), das aus 2 Ärzten und 1 Statistiker besteht, wird zur Überprüfung der Zwischenergebnisse bei den geplanten Zwischenanalysen eingerichtet. Nach der Zwischenüberprüfung wird das IDMC Empfehlungen zu erforderlichen Änderungen abgeben sowie einen Leitfaden für die Fortsetzung der Studie bereitstellen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>In dieser Studie wird eine zentrale Randomisierung durchgeführt. Die Studienteilnehmer werden basierend auf einem computergenerierten Randomisierungsschema, das von einem Anbieter unter Aufsicht des Studiensponsors erstellt wird, nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt auf dem basierend der Studienteilnehmer einem Behandlungsarm zugewiesen wird und er sein Studienbehandlungspaket erhält.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung ist durch die Verwendung zufällig permutierter Blöcke ausgeglichen. Es findet eine Stratifizierung nach den folgenden Stratifikationsfaktoren statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiales Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa) • Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) • Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min) <p>Die Liste A enthält die Länder, die typischerweise eine Stammzelltransplantation anbieten, während die Liste B die Länder enthält, die keine Stammzelltransplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Innerhalb der Studie können die Studienteilnehmer auf Empfehlung des Prüfarztes nach 6 Behandlungszyklen eine Stammzelltransplantation erhalten. Um das Ungleichgewicht in der Randomisierung unter diesen Studienteilnehmern zu minimieren, ist diese Variable als einer der Stratifikationsfaktoren enthalten.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Es wird das IWRS verwendet, das für jeden an der Studie teilnehmenden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.</p> <p>Der Antragsteller muss bei der Kontaktaufnahme mit dem IWRS seine eigene Benutzeridentifikation und seine persönliche Identifikationsnummer verwenden und wird dann relevante Details zu dem Studienteilnehmer angeben, um den Studienteilnehmers eindeutig zu identifizieren.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p> <p>c) verblindet bei Beurteilungen, die durch das IRC durchgeführt werden / nicht verblindet bei Beurteilungen, die nicht durch das IRC durchgeführt werden</p> <p>Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.</p> <p>Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Das IRC ist somit verblindet und Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Darstellung erfolgt basierend auf dem Statistischen Analyseplan Amendment 2 vom 04.05.2020</p> <p>Imputationen</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wird für fehlende Verträglichkeits- und Wirksamkeitsbewertungen keine Imputation der Daten vorgenommen. Für Analyse- und Berichtszwecke werden fehlende oder unvollständige Daten bei den unerwünschten Ereignissen (Datum des Auftretens von unerwünschten Ereignissen; Datum des Endes von unerwünschten Ereignissen), bei den begleitenden Therapien (Datum des Beginns; Datum des Endes), AL-Amyloidose-Diagnose (Datum der Diagnose) und bei der nachfolgenden Anti-Amyloidose-Therapie (Datum des Beginns) imputiert.</p> <p>Generelle Analysespezifikationen</p> <p>Alle statistischen Hypothesentests und die 95 % KI werden 2-seitig durchgeführt.</p> <p>Die Primärhypothese (d.h. die Hypothese zur Gesamtrate an CHR) wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ gesamt getestet. Bei der 1. Zwischenanalyse wird kein α-spending vorgenommen, da der Zweck dieser Zwischenanalyse ausschließlich der Bewertung der Sicherheit dient und keine Analyse der Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen wird. Für die 2. Zwischenanalyse, die erfolgt, wenn ca. 180 Studienteilnehmer für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden, beträgt das α-spending 0,0001 (2-seitig). Wenn der beobachtete zweiseitige p-Wert kleiner ist als dieses Signifikanzniveau, ist die Überlegenheit von D-VCd</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber VCd in Bezug auf die Gesamtrate an CHR belegt und die primäre Hypothese wird bei den folgenden Analysezeitpunkten nicht erneut überprüft. Ist das nicht der Fall, wird die Primärhypothese bei der geplanten Primäranalyse, die erfolgt, wenn alle Studienteilnehmer für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden, erneut getestet. Das dabei zu verwendende α beträgt $\alpha=0,04999$ (2-seitig).</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse nur eine sehr begrenzte Anzahl von Ereignissen für die sekundären Endpunkte MOD-PFS und Gesamtüberleben eingetreten sind. Daher werden für diese Endpunkte zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse nur deskriptive Analysen ohne formale Hypothesentests durchgeführt. Ein formaler Hypothesentest für diese sekundären Endpunkte werden bei der geplanten Primäranalyse durchgeführt und/oder wenn ca. 200 MOD-PFS-Ereignisse eingetreten sind.</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt (Gesamtrate an CHR) statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte zum Zeitpunkt der geplanten Primäranalyse sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (1999) (116), welche die Typ I-Fehlerrate stark kontrolliert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MOD-PFS 2) Gesamtüberleben <p>Das Signifikanzniveau der geplanten Primäranalyse wird durch die für den jeweiligen Endpunkt spezifische α-spending-Funktion bestimmt. Für die Endpunkte MOD-PFS- und Gesamtüberleben wird die α-spending-Funktion nach O'Brien-Fleming, wie sie in der Lan-DeMets-Methode implementiert ist, verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für das MOD-PFS ist bei der Primäranalyse der genaue Informationsanteil bestimmt durch die beobachtete Anzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der geplanten MOD-PFS-Ereignisse. Das genaue Signifikanzniveau wird nach die α-spending-Funktion nach O'Brien-Fleming festgelegt. • Für das Gesamtüberleben ist bei der Primäranalyse der genaue Informationsanteil bestimmt durch die beobachtete Anzahl der Todesfälle dividiert durch die Summe der prognostizierten Todesfälle bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens. Basierend auf veröffentlichten Daten (91) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der mit VCd-behandelten Studienteilnehmer mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose 55 %. Unter der Annahme, dass D-VCd das Risiko zu versterben um 25 % reduziert (Hazard Ratio=0,75), wird geschätzt, dass bis zu der finalen Analyse des Gesamtüberlebens voraussichtlich insgesamt etwa 156 Todesfälle beobachtet werden. <p>Wird die Nullhypothese für den Endpunkt MOD-PFS bei der geplanten Primäranalyse nicht verworfen, wird der Endpunkt Gesamtüberleben erst zum nächsten Analysezeitpunkt (z.B. MOD-PFS-Analyse) getestet. Wird die Nullhypothese für den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkt MOD-PFS bei der Primäranalyse abgelehnt, bleibt sie abgelehnt und wird bei der finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht erneut getestet.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>Gesamtansprechrates CHR (ITT-Population) Die Hauptanalyse für den primären Endpunkt basiert auf der vom IRC ermittelten Gesamtrate an CHR. Es wird ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewendet, um den Behandlungsunterschied in Bezug auf die Gesamtrate an CHR zu bewerten. Der CMH-Schätzwert des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>MOD-PFS (ITT-Population) Gemäß dem Studiendesign können Studienteilnehmer mit suboptimalem hämatologischem Ansprechen oder sich verschlechternder Organfunktion zu einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie wechseln, bevor es zu einer hämatologischen Krankheitsprogression oder einer schweren Organschädigung kommt. Dieser Wechsel kann sich auf die Bewertung des Endpunktes MOD-PFS auswirken und eine Störgröße darstellen. Um die Störgröße der nachfolgenden, nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie auf das MOD-PFS zu berücksichtigen, wird in der primären Analyse die Methode der inversen Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse Probability of Censoring Weight, IPCW) nach Robins und Finkelstein (117) verwendet, um die Schätzungen des Behandlungseffektes in Hinblick auf die nachfolgende, nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie zu adjustieren. Die Analyse basiert auf der Bewertung der Ereignisse durch das IRC. Es werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder mit Zensierung (einschließlich des Zensierungsgrundes) berichtet. Zusätzlich wird eine detaillierte Aufschlüsselung der einzelnen Komponenten des MOD-PFS (hämatologische Krankheitsprogression, schwere Organschädigung oder Tod) dargestellt. Der primäre Behandlungsvergleich der Verteilung des Gesamt-MOD-PFS basiert auf einem mit inversen Wahrscheinlichkeiten zensierungsgewichteten Log-rank-Test, um eine potenziell abhängige Zensierung aufgrund des Wechsels zu einer nachfolgenden nicht kreuzresistenten, Anti-Plasmazelltherapie zu berücksichtigen. Infolge der zu erwartenden geringen Anzahl an Ereignissen für das MOD-PFS zum Zeitpunkt der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primären Analyse, wird für den Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen für das MOD-PFS ein unstratifizierter IPCW Log-rank-Test (d. h. Score-Test aus einem unstratifizierten IPCW-gewichteten Cox Proportional Hazard-Modell) durchgeführt. Es wird der p-Wert des unstratifizierten IPCW Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und dessen 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten gewichteten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die IPCW-Kaplan-Meier-Kurven werden für jeden Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Bei der abschließenden MOD-PFS-Analyse (d. h., wenn etwa 200 MOD-PFS-Ereignisse eingetreten sind) wird eine stratifizierte Analyse für das MOD-PFS durchgeführt, die sowohl den stratifizierten IPCW Log-rank-Test als auch das stratifizierte gewichtete Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen enthält.</p> <p>Die zeitabhängigen stabilisierten Gewichte werden für jeden Studienteilnehmer zum Zeitpunkt (t) wie folgt berechnet: Schätzung der bedingten Wahrscheinlichkeit unzensiert geblieben zu sein (d.h. nicht auf eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie gewechselt zu sein) der bis zum Zeitpunkt t gegebenen Baseline-Kovariablen dividiert durch die geschätzte bedingte Wahrscheinlichkeit unzensiert geblieben zu sein der bis zum Zeitpunkt t gegebenen Baseline-Kovariablen und zeitabhängigen Kovariablen.</p> <p>Die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass der Studienteilnehmer bis zum Zeitpunkt t unzensiert bleibt (d. h. nicht zu einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie wechselt), wird auf der Grundlage der behandlungsspezifischen Anpassung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells für den Wechsel zu einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie geschätzt.</p> <p>Studienteilnehmer, die eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie erhalten, ohne ein MOD-PFS-Ereignis zu erfahren, oder Studienteilnehmer, die vor dem Auftreten eines MOD-PFS-Ereignisses eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie erhalten, werden als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für eine Behandlungswechsel betrachtet. Dabei wird für das Datum des Ereignisses das Startdatum der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie verwendet. Studienteilnehmer, die nach einem MOD-PFS-Ereignis eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt des MOD-PFS-Ereignisses zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die zum Stichtag der Analyse keine nachfolgende nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird das MOD-PFS mit naivem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zensieren für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie berechnet. Um den Behandlungseffekt für das MOD-PFS abzuschätzen, wird ein stratifizierter Log-rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen durchgeführt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <p>Als ergänzende Analyse wird das MOD-PFS ohne Zensieren für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie berechnet. Um den Behandlungseffekt für das MOD-PFS abzuschätzen, wird ein stratifizierter Log-rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen durchgeführt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).</p> <ul style="list-style-type: none"> • MOD-EFS Der primäre Behandlungsvergleich der Verteilung des Gesamt-MOD-EFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert aus einem stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-Konfidenzintervall werden auf der Grundlage eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als einzige erklärende Variable geschätzt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). • Gesamtüberleben (ITT-Population) Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung des Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall wird angegeben. Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der verstorbenen und der zensierten Studienteilnehmer angegeben. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Aufgrund der zu erwartenden geringen Anzahl von Todesfällen bei der geplanten Analyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen auf Basis eines unstratifizierten Log-rank-Tests verglichen. Es wird der p-Wert aus einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Die Hazard Ratio und das 95 %-Konfidenzintervall werden auf der Basis eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als einzige erklärende Variable geschätzt. Die Gründe für die Zensierung des Gesamtüberlebens werden zur Verfügung gestellt. Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens wird als stratifizierte Analyse durchgeführt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Zusätzlich werden zu diesem Zeitpunkt dann auch die 4- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate CHR nach 6 Monaten siehe Gesamtrate an CHR. Es werden ergänzend die Raten an CHR nach 12 Monaten und 18 Monaten analysiert. • Gesamtansprechrate VGPR oder besser siehe Gesamtrate des CHR. • Zeit bis zum Erreichen des CHR bzw. des VGPR oder besser bzw. des PR oder besser Für Studienteilnehmer, die ein hämatologisches Ansprechen in Form eines CHR erreichen, werden deskriptive Statistiken zur Verfügung gestellt. Die analogen Analysen werden für Studienteilnehmer berichtet, die ein Ansprechen in Form eines VGPR oder besser bzw. eines PR oder besser erreichen. • Dauer des CHR bzw. des VGPR oder besser bzw. des PR oder besser Für Studienteilnehmer, die ein CHR erreichen, wird die mediane Dauer des CHR mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Es wird kein formaler statistischer Vergleich der Dauer der CHR zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt. Die analogen Analysen werden für Studienteilnehmer durchgeführt, die ein VGPR oder besser bzw. ein PR oder besseres erreichen. • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit VCd Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen hämatologischen und chemischen Labortests, EKG, transthorakales Echokardiogramm, Erfassung der Vitalzeichen, körperliche Untersuchungsergebnisse und des ECOG-Performance-Status. Die Analysen basieren auf der Safety-Population und werden nach der erhaltenen Behandlung dargestellt. Die Inzidenz der TEAEs wird insgesamt, nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), nach Toxizitätsgrad und nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beziehung zur Verabreichung der Studienbehandlung zusammengefasst. Fehlende Toxizitätsgrade und fehlende Beziehungen zur Studienmedikation werden nicht imputiert.</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HemPFS Die Analyse für das Hämatologische PFS erfolgt in der ITT-Population und basiert auf der IRC-Bewertung. Es wird die Kaplan-Meier Methode verwendet, um die Verteilung des HemPFS für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Das mediane HemPFS wird mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall bereitgestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ein Hämatologisches PFS-Ereignis hatten oder die zensiert wurden, berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Der primäre Behandlungsvergleich der Verteilung des HemPFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert aus einem stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall werden auf der Grundlage eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als einzige erklärende Variable geschätzt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). • Zeit bis zur nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zur nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie für die ITT-Population zu schätzen. Die mediane Zeit bis zur anschließenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall wird für jede Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie aufgezeichnet. Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall wird durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als einziger erklärenden Variable ermittelt. Der Vergleich der Behandlungen wird mit einem stratifizierten Log-rank-Test durchgeführt. • Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l Für Studienteilnehmer, die ein iFLC <ULN, ein iFLC ≤20 mg/l bzw. ein dFLC <10 mg/l ("stringentes dFLC-Ansprechen") erreichen, wird eine deskriptive Statistik erstellt, die die Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, die Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l bzw. die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l zusammenfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten Die kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten wird für jede Behandlungsgruppe basierend auf der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen berechnet. Das korrespondierende exakte 95 %-Konfidenzintervall wird berichtet. Es wird ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewendet, um den Behandlungsunterschied in Bezug auf die Studienteilnehmer, die ein kardiales Ansprechen nach 6 Monaten zeigen, zu bewerten. Der CMH-Schätzwert des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Es werden ergänzend die kardialen Ansprechraten nach 12 Monaten und 18 Monaten und gesamt analysiert. Analog dazu werden die renalen und die hepatischen Ansprechraten berichtet. • Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen Für Studienteilnehmer, die in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen sind und die ein kardiales Ansprechen erreichen, wird eine deskriptive Statistik erstellt, um die Zeit bis zum kardialen Ansprechen zusammenzufassen. Die analogen Analysen werden für die Zeit bis zum renalen und hepatischen Ansprechen berichtet. • Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten Die kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten wird für jede Behandlungsgruppe basierend auf der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen berechnet. Das korrespondierende exakte 95 %-Konfidenzintervall wird berichtet. Analog dazu werden die renalen und die hepatischen Progressionsraten berichtet. • Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression Die Analyse der Zeit bis zur kardialen Progression erfolgt basierend auf der kardial bewertbaren Population. Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zur kardialen Progression für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Es wird der Median der Zeit bis zur kardialen Progression mit dem korrespondierenden 95 % Konfidenzintervall angegeben. Die Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die analogen Analysen werden für die Zeit bis zur renalen und hepatischen Progression berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Endpunkte Die Analyse der PRO-Daten der Instrumente EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, SF-36v2 wird in der ITT-Population ausgewertet. Liegen von einem Studienteilnehmer zu einem Besuch mehrere Datensätze vor, wird derjenige, der dem Besuchsdatum am nächsten liegt, herangezogen. Zu jedem Analysezeitpunkt werden die Anzahl und der Prozentsatz der erwarteten, erhaltenen und fehlenden Erhebungsbögen des jeweiligen PRO-Instruments je Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Die fehlenden PRO-Erhebungen sind definiert als die erwartete minus der tatsächlichen Anzahl von Erhebungen zu dem Besuch. Die erwartete Anzahl der Erhebungsbögen pro Besuch wird durch den Studienabschlussstatus auf Studienteilnehmerebene bestimmt. Die PRO-Endpunkte sind sekundäre Endpunkte und sind daher nicht Bestandteil des hierarchischen Testens. Die Typ 1-Fehlerkontrolle wird nicht auf die PRO-Daten angewendet. Für jeden PRO-Endpunkt wird zu jedem Auswertungszeitpunkt je Behandlungsgruppe eine deskriptive Statistik angefertigt. Zusätzlich werden diese Auswertungen auch in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) tabellarisch dargestellt. Der Mittelwert (inkl. Standardfehler) wird für jede Behandlungsgruppe als Liniendiagramm in Abhängigkeit von der Zeit angezeigt. Für die wichtigsten PRO-Endpunkte werden die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung abgeleitet. Es wird eine verteilungsbasierte Methode verwendet, um eine Verschlechterung / Verbesserung der Werte zu definieren, d. h. die Hälfte der Standardabweichung des aus beiden Behandlungsgruppen kombinierten Mittelwertes vom Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung wird mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst und mit Kaplan-Meier-Methoden geschätzt. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall werden auf Basis eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren berechnet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird als Verschlechterung gewertet. Studienteilnehmer, welche die Definition einer Verschlechterung nicht erfüllen, werden bei der letzten PRO-Bewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Ausgangswert oder Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es wird eine MMRM-Analyse durchgeführt, um die Veränderung vom Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt bis zum Zyklus 6 (Woche 24) zwischen den beiden Behandlungen abschätzen zu können. In die Analyse werden alle Studienteilnehmer der ITT-Population mit einem Ausgangswert und mindestens einem Verlaufswert einbezogen. In das MMRM gehen Studienteilnehmer als zufälliger Effekt und Ausgangswert, Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt (in Wochen), Interaktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung*Zeit und Stratifikationsfaktoren als feste Effekte ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD-Status bei Studienteilnehmern mit CHR <p>Für Studienteilnehmer, die ein hämatologisches Ansprechen in Form eines CHR erreichen, werden deskriptive Statistiken zur Verfügung gestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. andere • Gewicht zu Baseline: ≤65 kg vs. >65 bis 85 kg vs. >85 kg • Kardiales Stadium zu Baseline: Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa/IIIb • Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) • Nierenfunktionsstatus zu Baseline: CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min • Kardiale Beteiligung zu Baseline: ja vs. nein • Renales Stadium zu Baseline: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III • Alkalische Phosphatase zu Baseline: anomal vs. normal • Erreichen eines dFLC-Ansprechens: ja vs. nein • t(11;14) FISH: anomal vs. normal • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko vs. Standardrisiko • ECOG-PS zu Baseline: ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1 <p>Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. andere • Gewicht zu Baseline: ≤65 kg vs. >65 bis 85 kg vs. >85 kg • Nierenfunktionsstatus zu Baseline: CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min • Kardiale Beteiligung zu Baseline: ja vs. nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	1. Datenschnitt (14.02.2020) a) Randomisiert wurden: D-VCd: n=195 VCd: n=193 b) Tatsächlich behandelt wurden: D-VCd: n=193 VCd: n=188 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VCd: n=195 VCd: n=193
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Datenschnitt (14.02.2020) a) Randomisiert wurden: D-VCd: n=195 VCd: n=193 b) Nicht behandelt wurden: D-VCd: n=2 VCd: n=5 c) Abbruch der Behandlung: D-VCd: n=52 VCd: n=68 i. Unerwünschtes Ereignis: D-VCd: n=8 VCd: n=8 ii. Tod: D-VCd: n=20 VCd: n=14 iii. Arztentscheidung: D-VCd: n=1 VCd: n=1 iv. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VCd: n=3 VCd: n=7 v. Erhalt einer nachfolgenden Therapie: D-VCd: n=5 VCd: n=23 vi. Krankheitsprogression MOD-PFS: D-VCd: n=2 VCd: n=11 vii. Erhalt einer ASZT: D-VCd: n=12 VCd: n=3 viii. Andere: D-VCd: n=1 VCd: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		d) Abbruch der Studie: D-VCd: n=31 VCd: n=41 i. Tod: D-VCd: n=27 VCd: n=27 ii. Lost-to-Follow-up: D-VCd: n=0 VCd: n=1 iii. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VCd: n=4 VCd: n=13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 10.10.2017 (Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung des ersten Studienteilnehmers) 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 14.02.2020 Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VCd: 11,89 Monate VCd: 11,11 Monate Gesamt: 11,37 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,44 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,44 Monate PRO-Endpunkt SF-36v2 (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,41 Monate Verträglichkeitsendpunkte (Safety-Population): D-VCd: 10,58 Monate VCd: 6,28 Monate Gesamt: 6,34 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: AL: Amyloidogene freie Leichtketten(Amyloid Light-chain); ALT: Alanin-Aminotransferase; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; AV: atrioventrikulär C: Cyclophosphamid; ATTR: Transthyretin; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete hematologic Response); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CYP3A4: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A Mitglied 4 (Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4); D: Daratumumab; d: Dexamethason; d. h.: das heißt; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid); D-VCd: Daratumumab- Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FDA: Food and Drug Administration; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); FLC: freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HemPFS: hämatologisches PFS (hematologic PFS); Hg: Quecksilber (Hydrargyrum); HIV: Human Immunodeficiency Virus; HTA: Health Technology Assessment; ICD: implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator); IDMC: Independent Data Monitoring Committee; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); IPCW: Methode der inversen Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse Probability of Censoring Weight); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System); KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; mg: Milligramm; mm: Millimeter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures); mmol: Millimol; MOD-EFS: Schwere Organschädigung-Ereignisfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Event Free Survival); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ms: Millisekunde; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NCI: National Cancer Institute; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association; PCR: Polymerase Chain Reaction; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; p.o: per os; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); Q: alle (quaque); QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; QTcF: Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall; rHuPH20: rekombinante Hyaluronidase PH20 Enzym (recombinant hyaluronidase PH20 enzyme); s.c.: subkutan; SA: sinoatrial; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); t: Zeit (time); TEAE: unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events); uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); v: Version; V: Bortezomib; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs.: versus; W: Woche (week); z. B.: zum Beispiel.</p>	

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

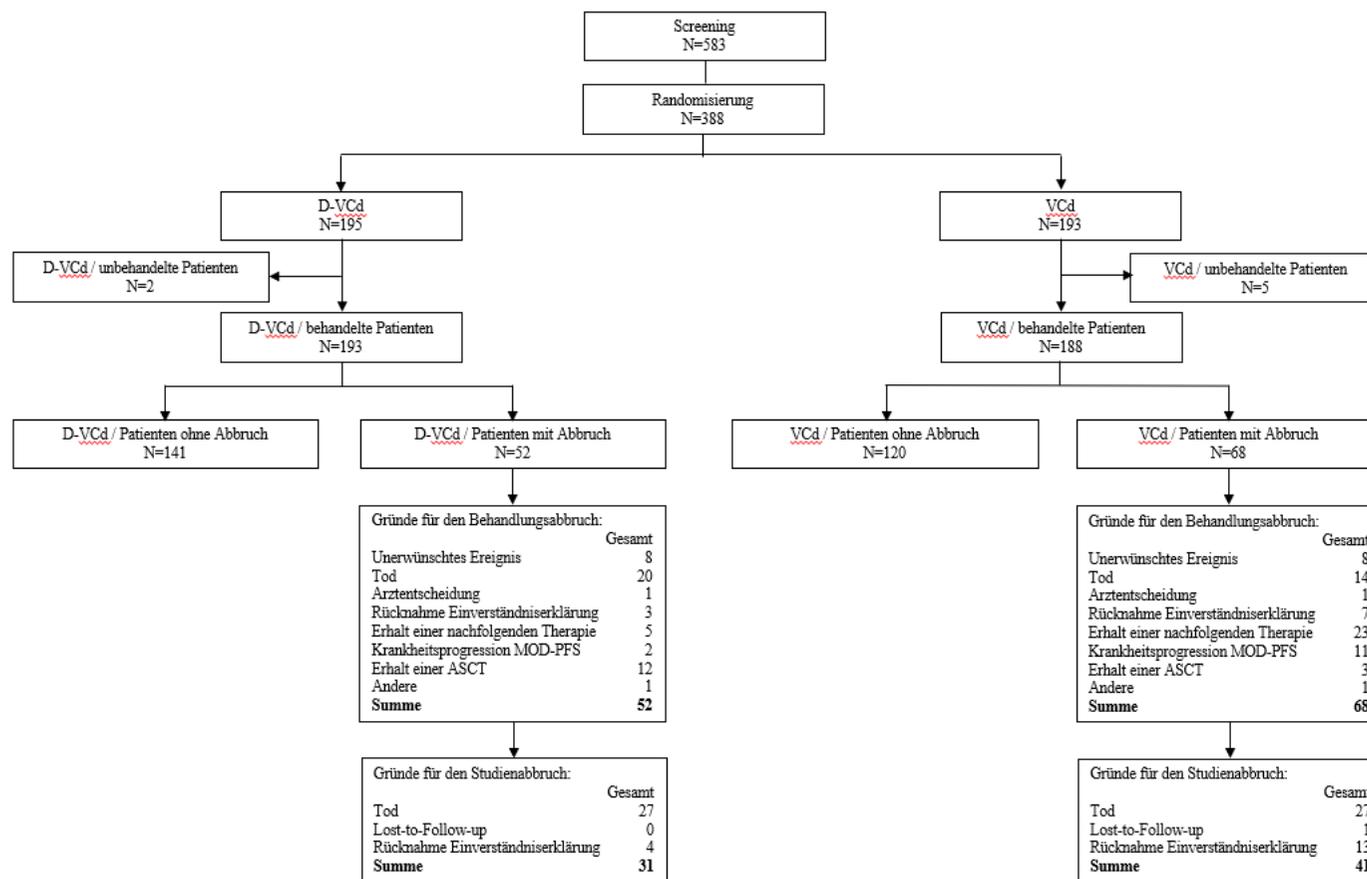


Abbildung 4-430: Flowchart zur Studie ANDROMEDA (1. Datenschnitt: primäre Analyse 14.02.2020, ITT-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ANDROMEDA (54767414AMY3001)

Studie: ANDROMEDA (54767414AMY3001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414AMY3001 (81)	A
Statistischer Analyseplan 54767414AMY3001 (30)	B
Studienbericht 54767414AMY3006 (1. Datenschnitt: 14.02.2020) (70)	C
ClinicalTrials.gov NCT03201965 (75) WHO ICTRP NCT03201965 (76), EudraCT 2016-001737-27 (77, 78) EU CT EudraCT 2016-001737-27 (79) PharmNet.Bund EudraCT 2016-001737-27 (80)	D
Kastritis et al. (74)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ANDROMEDA wurde 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. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ANDROMEDA wurde 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. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) 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. Das Auftreten von Infusionsreaktionen durch die subkutane Gabe von Daratumumab wird in Form von zwei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse betrachtet: *Infusionsreaktionen* und *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* assoziiert mit Daratumumab.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) 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. Das Auftreten von Infusionsreaktionen durch die subkutane Gabe von Daratumumab wird in Form von zwei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse betrachtet: *Infusionsreaktionen* und *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* assoziiert mit Daratumumab.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ANDROMEDA 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, D

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

In der Studie ANDROMEDA wurde 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. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) 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. Das Auftreten von Infusionsreaktionen durch die subkutane Gabe von Daratumumab wird in Form von zwei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse betrachtet: *Infusionsreaktionen* und *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* assoziiert mit Daratumumab.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.

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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ANDROMEDA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ANDROMEDA 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 ANDROMEDA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ANDROMEDA ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in 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:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: MOD-PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Das *MOD-PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der schweren Organschädigung und der hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *MOD-PFS* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *MOD-PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MOD-PFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendedesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *MOD-PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der schweren Organschädigung und der hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *MOD-PFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *MOD-PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MOD-PFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MOD-PFS* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MOD-PFS* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur schweren Organschädigung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in 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:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendedesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in 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:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: HemPFS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Das *HemPFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *HemPFS* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *HemPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *HemPFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Ansprechrate CHR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt *Ansprechrate CHR* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt *Ansprechrate CHR* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate CHR* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate CHR* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in 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:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt *Ansprechrates CHR* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt *Ansprechrates CHR* verblindet. Der Endpunkt *Ansprechrates CHR* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrates CHR* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrates CHR* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrates CHR* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen des CHR**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen (70). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen beträgt in der Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 8,2 % ((195-179)/195), für den VCd-Arm 18,7 % ((193-157)/193). Die Abweichung im VCd-Arm übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu der Auswertung auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen (70). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen beträgt in der Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 8,2 % ((195-179)/195), für den VCd-Arm 18,7 % ((193-157)/193). Die Abweichung im VCd-Arm übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu der Auswertung auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hämatologischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CHR* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der Werte für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Werte für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* verblindet. Die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC <=20 mg/l, der dFLC <10 mg/l* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Organansprechraten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Kardiale Ansprechraten*, *Renale Ansprechraten* und *Hepatische Ansprechraten* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Kardiale Ansprechraten*, *Renale Ansprechraten* und *Hepatische Ansprechraten* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Endpunkte *Kardiale Ansprechraten*, *Renale Ansprechraten* und *Hepatische Ansprechraten* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Kardiale Ansprechraten* auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Renale Ansprechraten* auf Basis der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Hepatische Ansprechraten* auf Basis der Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 39,5 % ((195-118)/195), für den VCd-Arm 39,4 % ((193-117)/193), zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 40,0 % ((195-117)/195), für den VCd-Arm 41,5 % ((193-113)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen für den D-VCd-Arm 94,9 % ((195-10)/195), für den VCd-Arm 92,7 % ((193-14)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischem Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Kardiale Ansprechraten*, *Renale Ansprechraten* und *Hepatische Ansprechraten* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Kardiale Ansprechrate*, *Renale Ansprechrate* und *Hepatische Ansprechrate* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Kardiale Ansprechrate*, *Renale Ansprechrate* und *Hepatische Ansprechrate* verblindet. Die Endpunkte *Kardiale Ansprechrate*, *Renale Ansprechrate* und *Hepatische Ansprechrate* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Kardiale Ansprechrate* auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Renale Ansprechrate* auf Basis der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Hepatische Ansprechrate* auf Basis der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 39,5 % ((195-118)/195), für den VCd-Arm 39,4 % ((193-117)/193), zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 40,0 % ((195-117)/195), für den VCd-Arm 41,5 % ((193-113)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 94,9 % ((195-10)/195), für den VCd-Arm 92,7 % ((193-14)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Kardiale Ansprechrate*, *Renale Ansprechrate* und *Hepatische Ansprechrate* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Kardiale Ansprechrate*, *Renale Ansprechrate* und *Hepatische Ansprechrate* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Kardiale Ansprechrate*, *Renale Ansprechrate* und *Hepatische Ansprechrate* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Organansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 69,7 % ((195-59)/195), für den VCd-Arm 78,8 % ((193-41)/193), zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 57,4 % ((195-83)/195), für den VCd-Arm 76,7 % ((193-45)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 97,4 % ((195-5)/195), für den VCd-Arm 99,0 % ((193-2)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in 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:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* verblindet. Die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zum kardialen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Zeit bis zum renalen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 69,7 % ((195-59)/195), für den VCd-Arm 78,8 % ((193-41)/193), zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 57,4 % ((195-83)/195), für den VCd-Arm 76,7 % ((193-45)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population der Responder in der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 97,4 % ((195-5)/195), für den VCd-Arm 99,0 % ((193-2)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population der Responder in der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und

Zeit bis zum hepatischen Ansprechen für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Zeit bis zum kardialen Ansprechen*, *Zeit bis zum renalen Ansprechen* und *Zeit bis zum hepatischen Ansprechen* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Organprogressionsraten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Kardiale Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Renale Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Hepatische Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 39,5 % ((195-118)/195), für den VCd-Arm 39,4 % ((193-117)/193), zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 40,0 % ((195-117)/195), für den VCd-Arm 41,5 % ((193-113)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem hepatischen Ansprechen für den D-VCd-Arm 94,9 % ((195-10)/195), für den VCd-Arm 92,7 % ((193-14)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* verblindet. Die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* werden in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA befindet sich eine Auswertung des Endpunktes *Kardiale Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen, des Endpunktes *Renale Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen und des Endpunktes *Hepatische Progressionsrate* auf Basis der Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen (70). In der Studie ANDROMEDA beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen für den D-VCd-Arm 39,5 % ((195-118)/195), für den VCd-Arm 39,4 % ((193-117)/193), zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem renalen Ansprechen für den D-VCd-Arm 40,0 % ((195-117)/195), für den VCd-Arm 41,5 % ((193-113)/193) sowie zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem hepatischem Ansprechen für den D-VCd-Arm 94,9 % ((195-10)/195), für den VCd-Arm 92,7 % ((193-14)/193). Die Abweichung übersteigt für alle drei Endpunkte in jeweils beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA (71) zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis der Population mit bewertbarem kardialen bzw. renalen bzw. hepatischen Ansprechen auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Kardiale Progressionsrate*, *Renale Progressionsrate* und *Hepatische Progressionsrate* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Organprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in 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:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* erfolgt durch ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* verblindet. Die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit für die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Zeit bis zur kardialen Progression*, *Zeit bis zur renalen Progression* und *Zeit bis zur hepatischen Progression* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EQ-5D-5L unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EQ-5D-5L unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ Einzelitems**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 mit den Einzelitems vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 mit den Einzelitems vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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

Endpunkt: SF-36v2**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument SF-36v2 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument SF-36v2 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument SF-36v2 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument SF-36v2 unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 1,03 % ((195-193)/195), für den VCd-Arm 2,59 % ((193-188)/193). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja nein **Jegliche UE**
- ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)**
- ja nein **Schwerwiegende UE**
- ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über maximal 6 Zyklen. 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-VCd-Arm als auch im VCd-Arm zum 1. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren haben (D-VCd-Arm: 97,9 %, VCd-Arm: 98,4 %) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-VCd-Arm 61,7 % und im VCd-Arm 60,6 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch jeweils ca. 40 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 3,61 Monaten (D-VCd-Arm) bzw. 3,48 Monaten (VCd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-VCd: 10,58 Monate, VCd: 6,28 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 1. Datenschnitt seltener auf (D-VCd-Arm: 43,0 %, VCd-Arm: 36,2 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* ist noch nicht erreicht, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 1,03 % ((195-193)/195), für den VCd-Arm 2,59 % ((193-188)/193). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (1. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über maximal 6 Zyklen. 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-VCd-Arm als auch im VCd-Arm zum 1. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren haben (D-VCd-Arm: 97,9 %, VCd-Arm: 98,4 %) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-VCd-Arm 61,7 % und im VCd-Arm 60,6 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch jeweils ca. 40 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 3,61 Monaten (D-VCd-Arm) bzw. 3,48 Monaten (VCd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-VCd: 10,58 Monate, VCd: 6,28 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 1. Datenschnitt seltener auf (D-VCd-Arm: 43,0 %, VCd-Arm: 36,2 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* ist noch nicht erreicht, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* nicht ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie ANDROMEDA 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

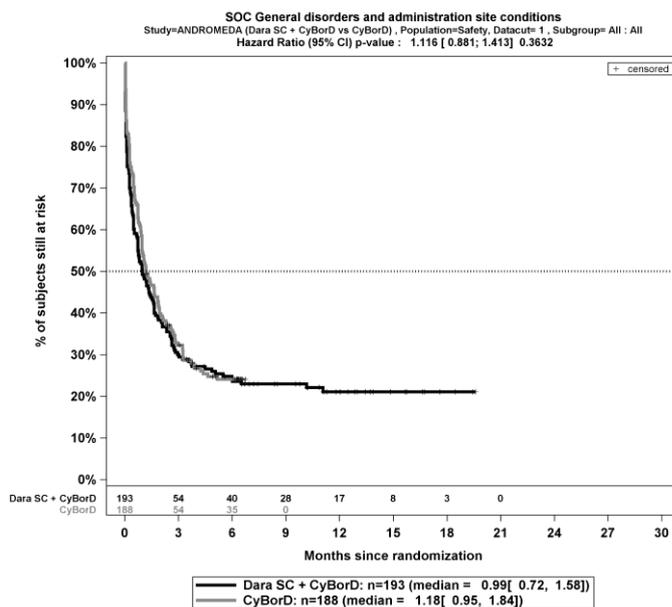
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

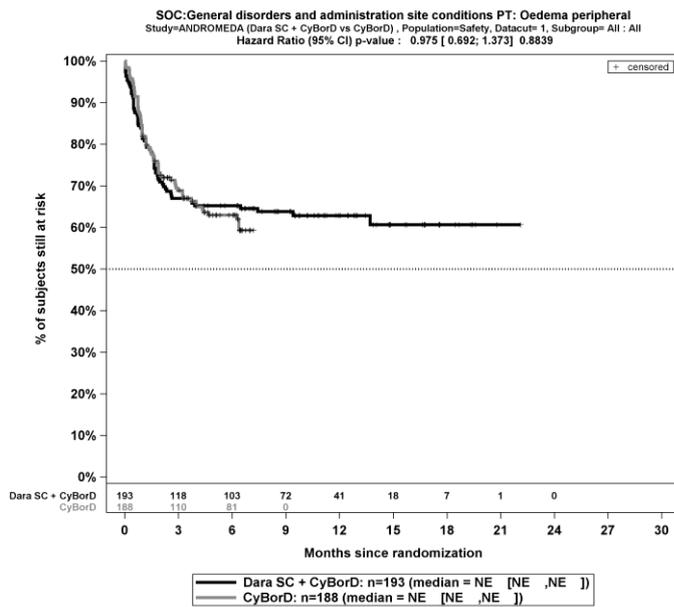
Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

In diesem Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt dargestellt. Der Vollständigkeit halber sind hier ebenfalls die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $< 0,05$) für die Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt dargestellt.

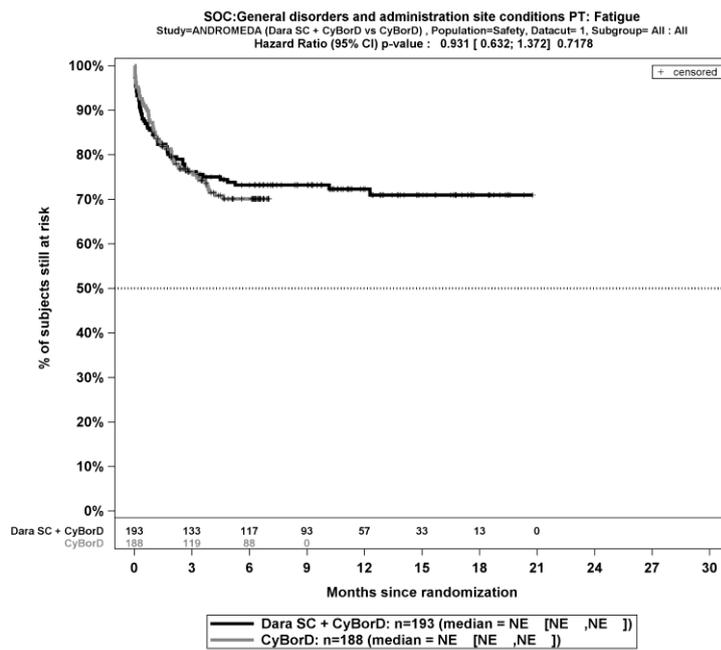
Jegliche UE



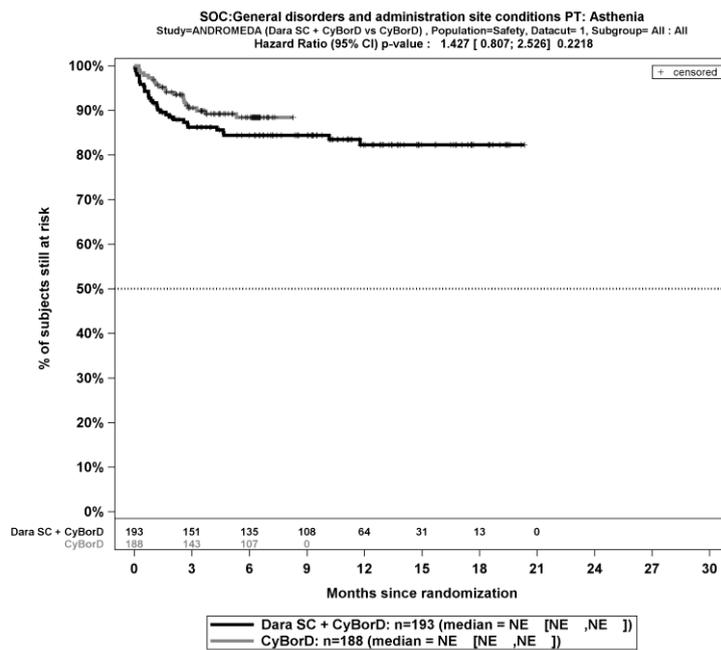
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



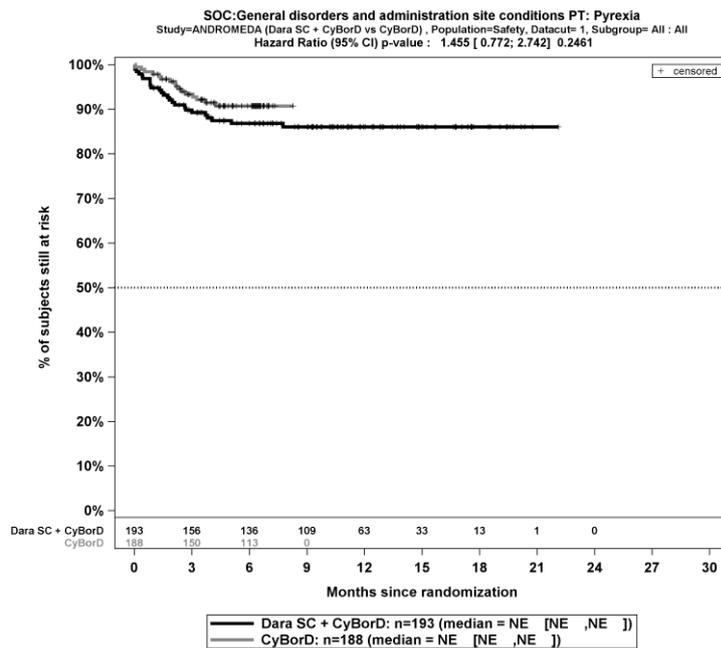
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Ödem peripher, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



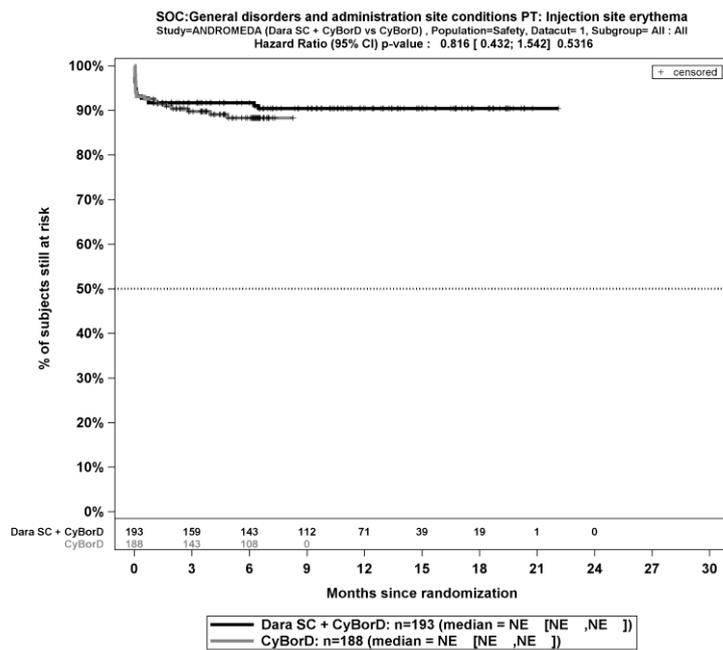
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Ermüdung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



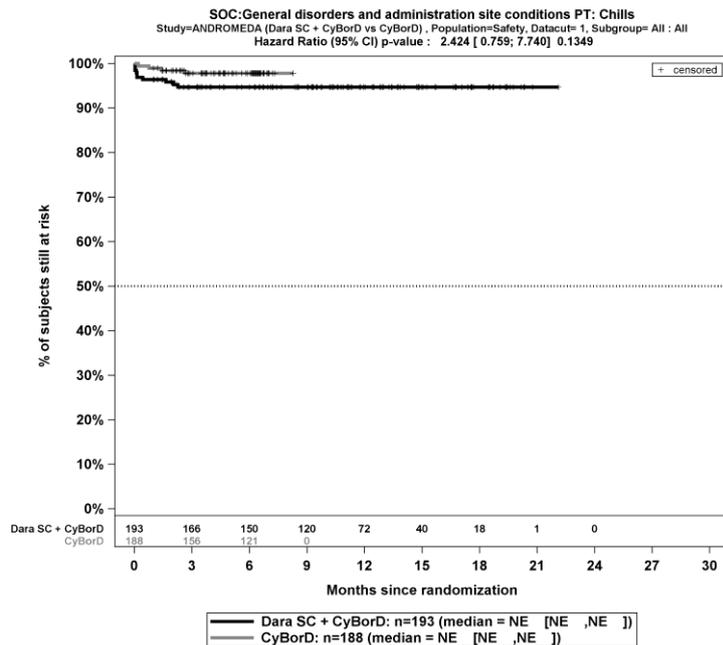
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Asthenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



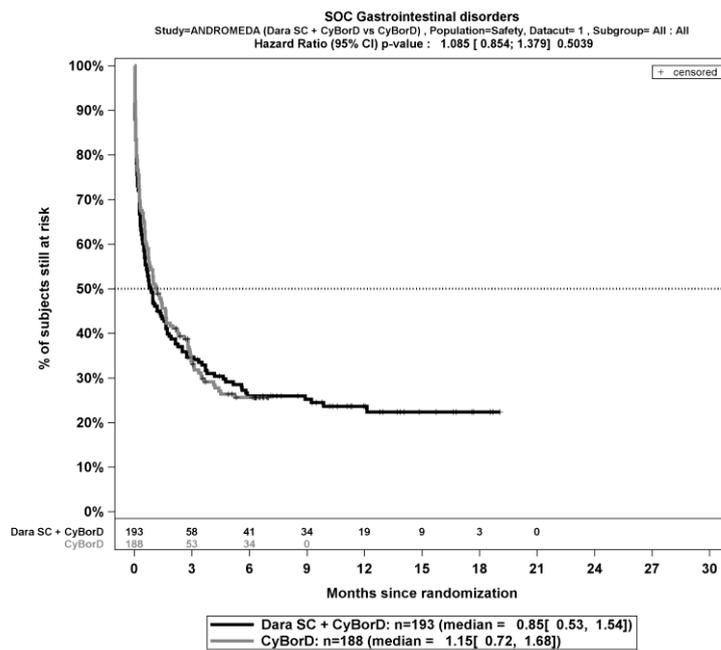
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Fieber, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



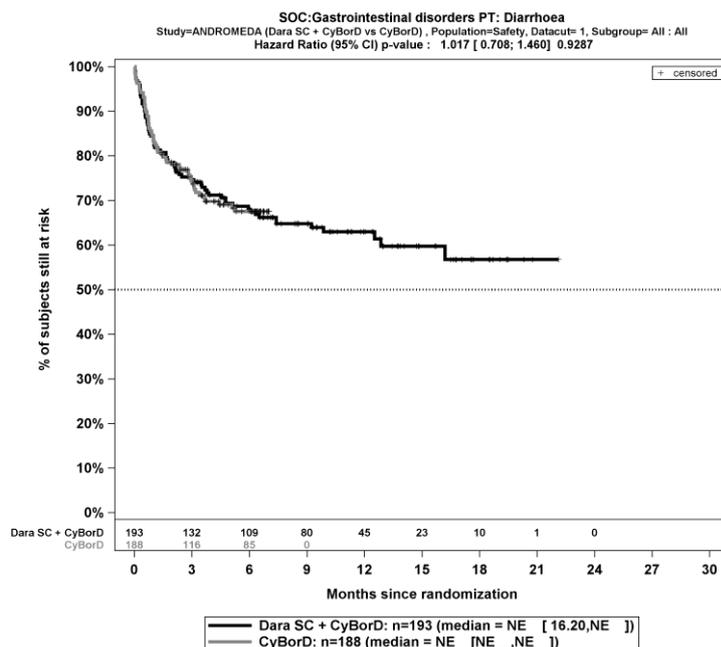
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Erythem an der Injektionsstelle, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



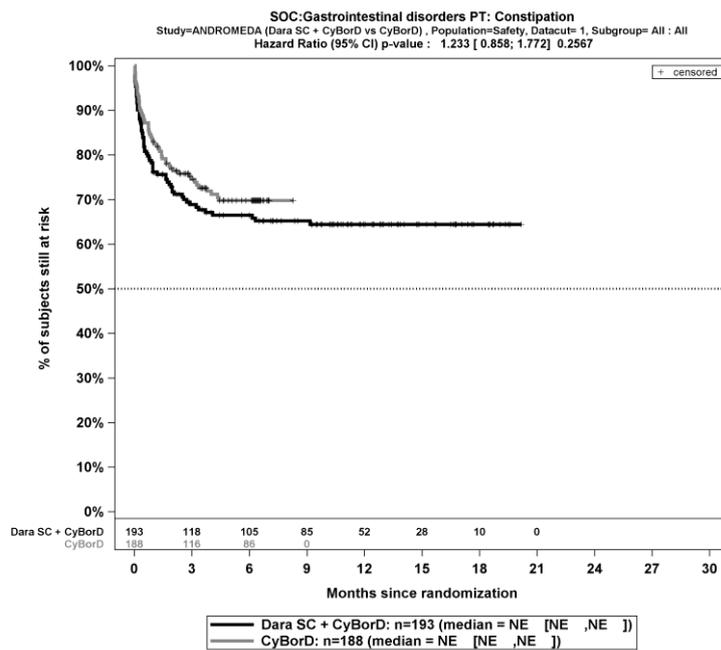
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Schüttelfrost, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



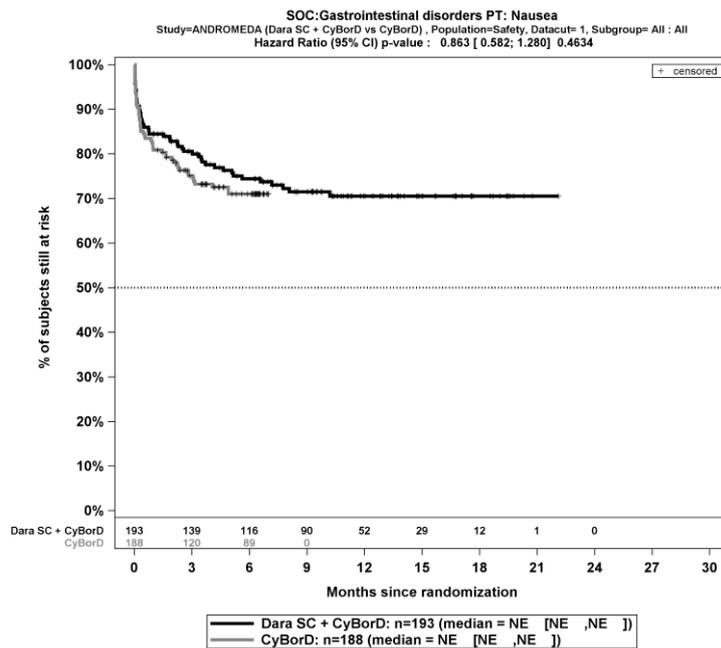
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



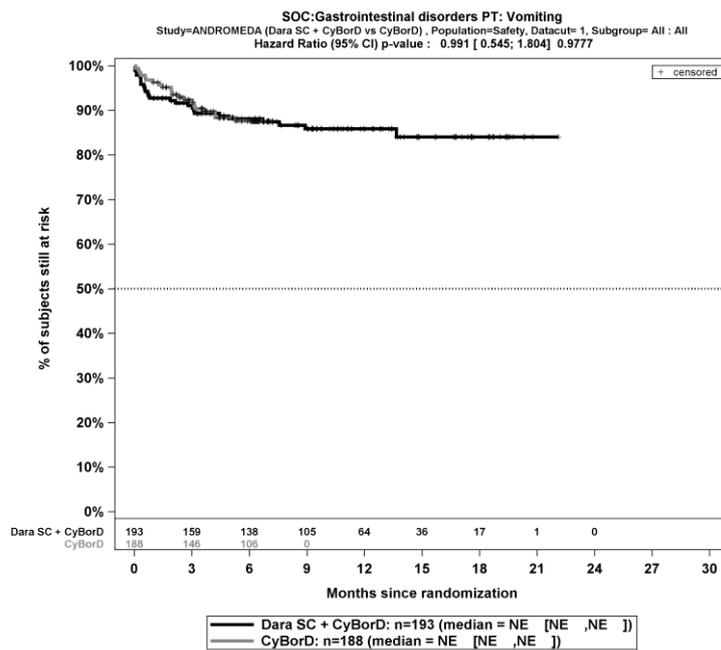
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



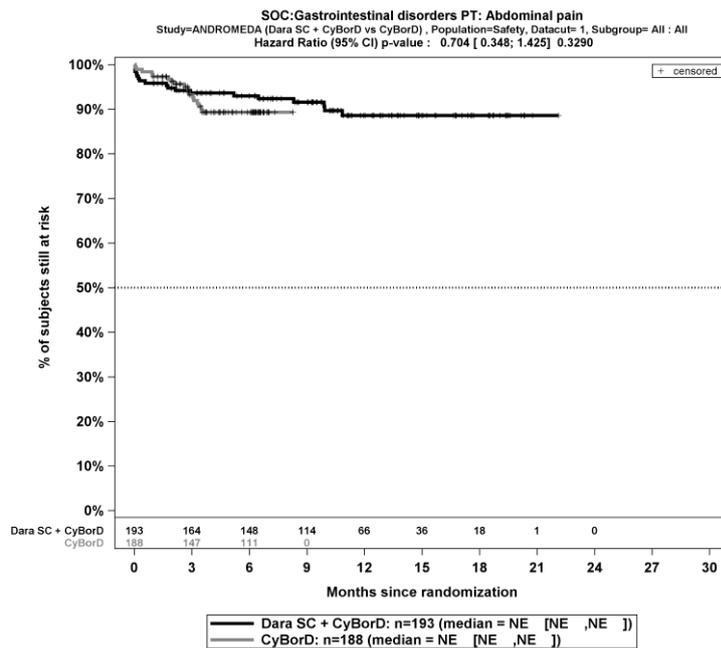
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Obstipation, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



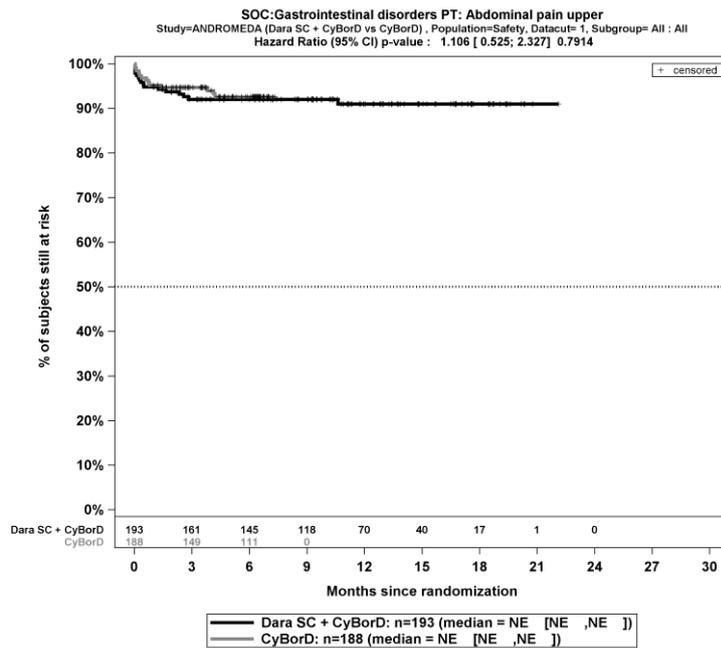
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Übelkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



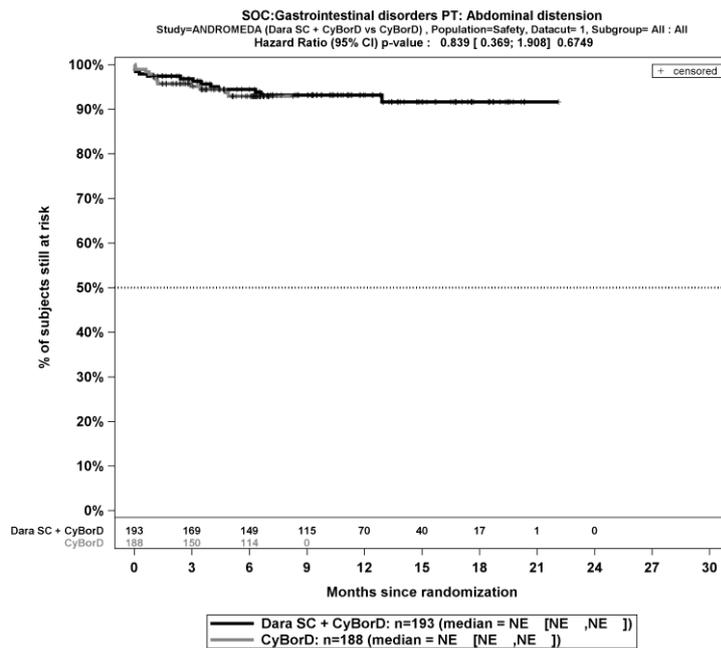
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



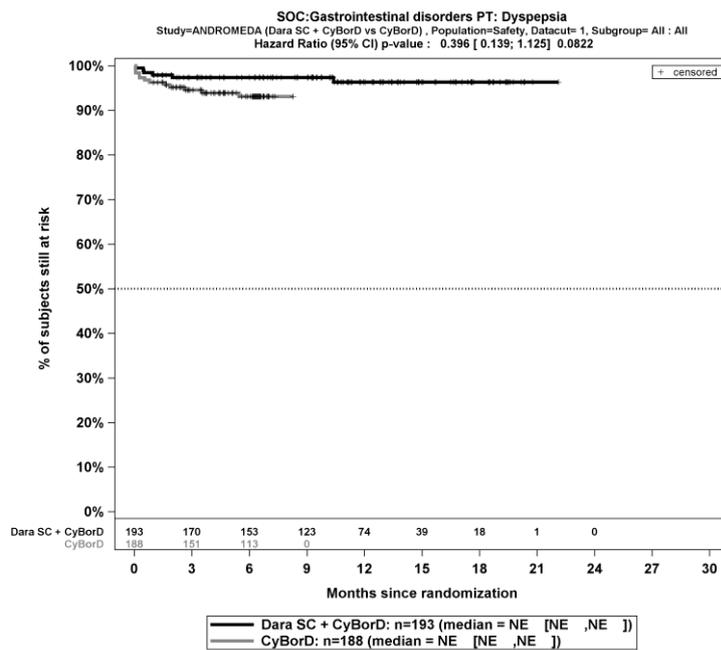
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



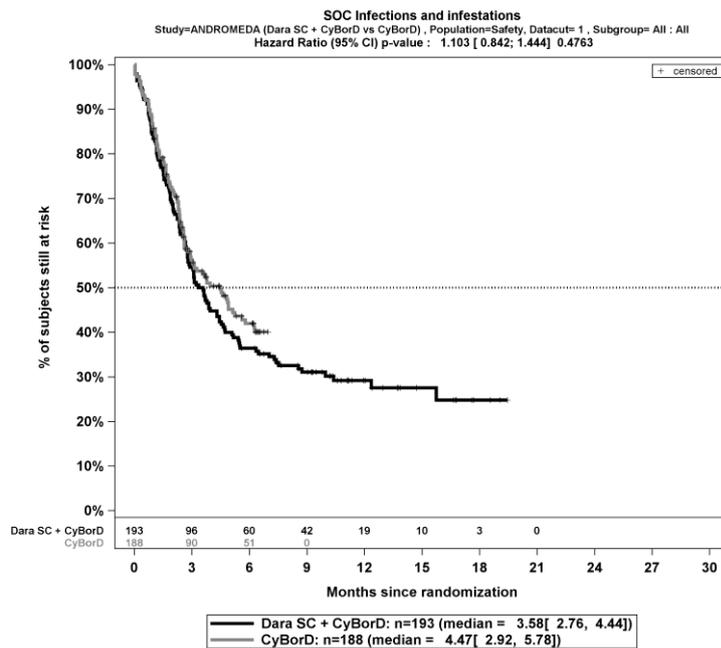
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Schmerzen Oberbauch, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



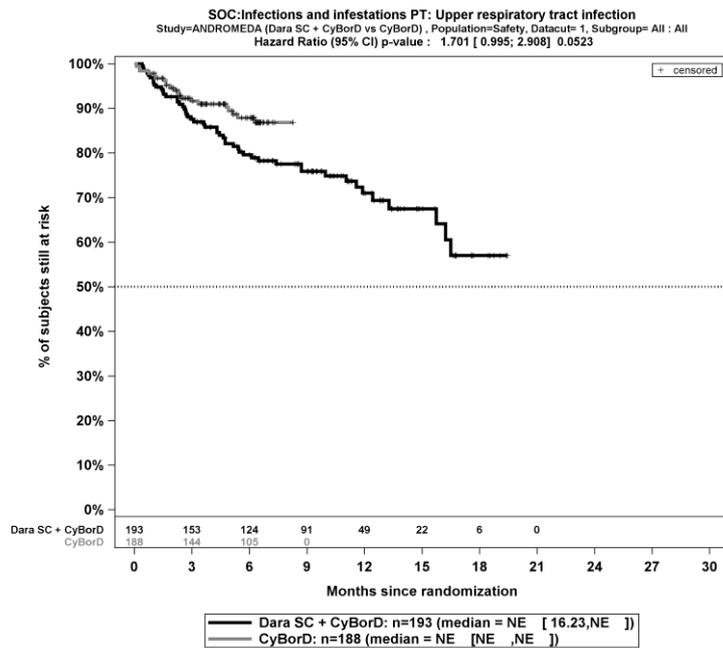
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



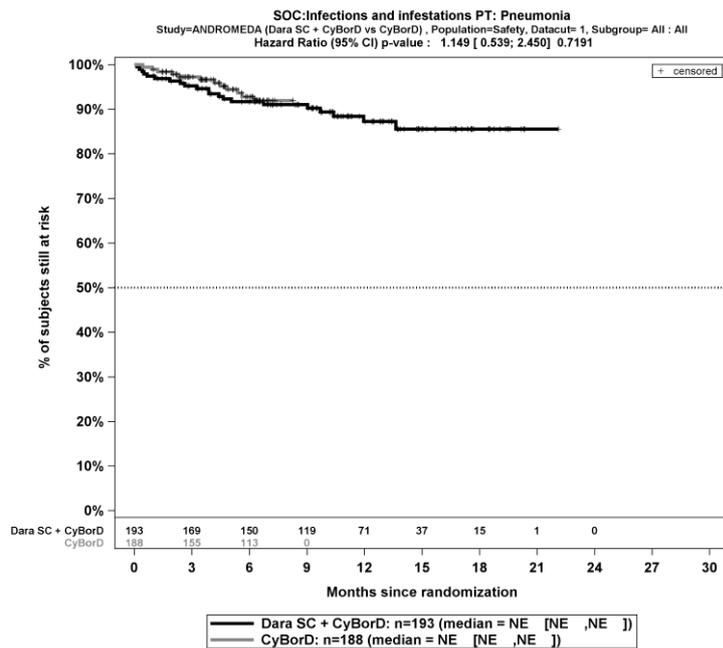
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Dyspepsie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



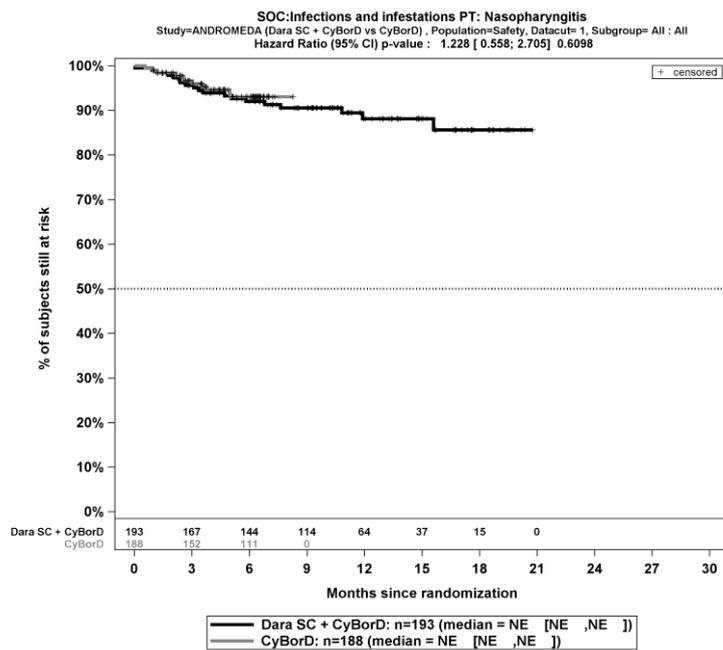
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



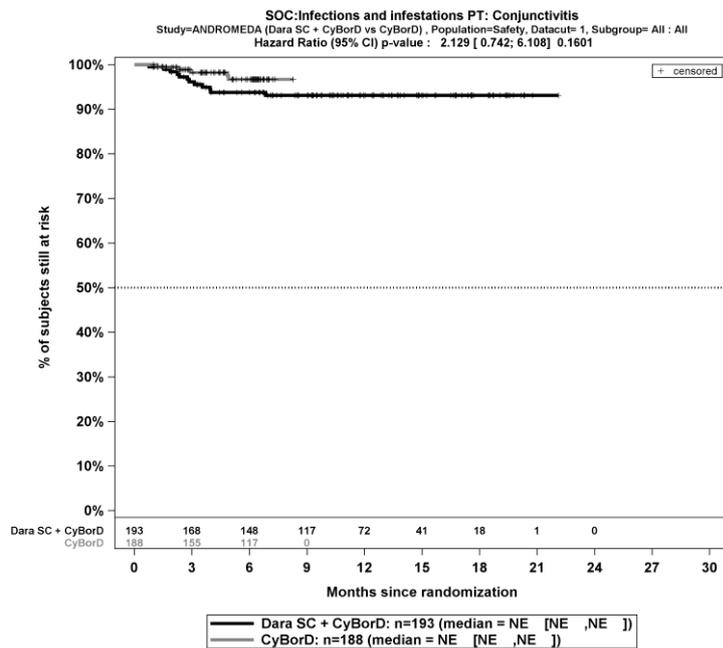
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



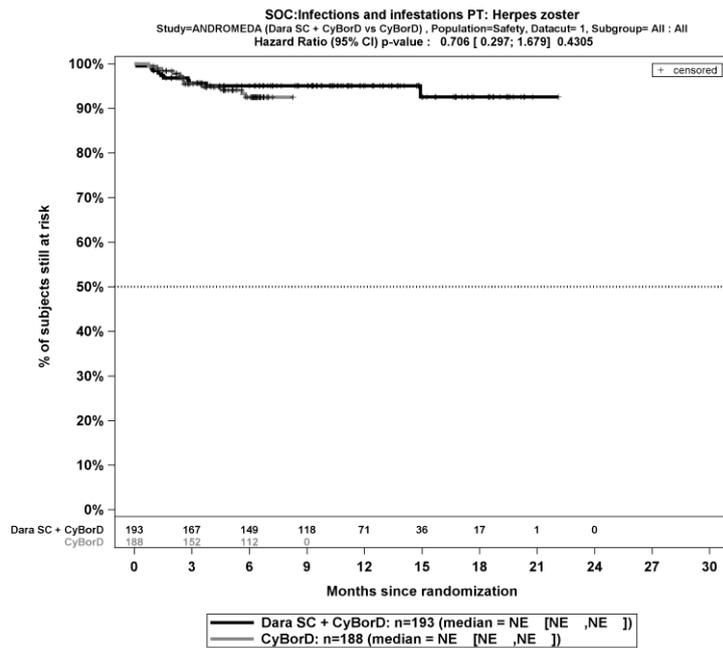
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



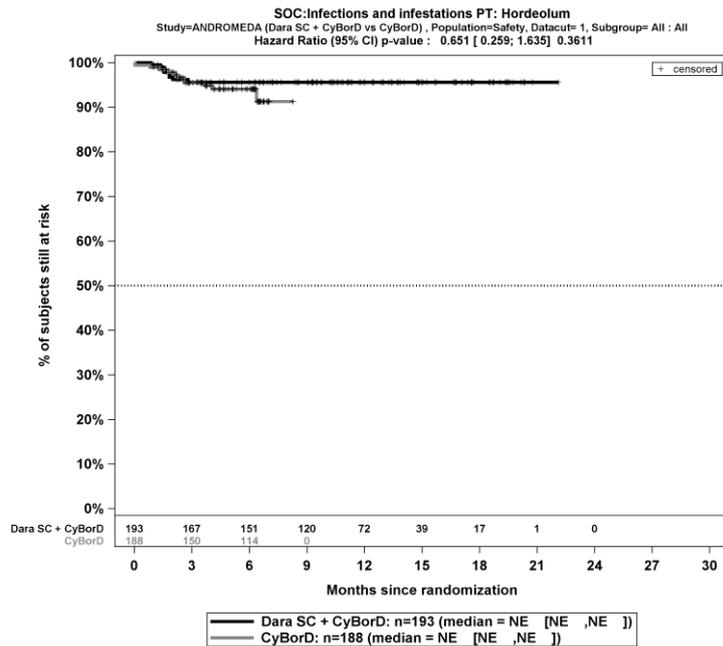
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



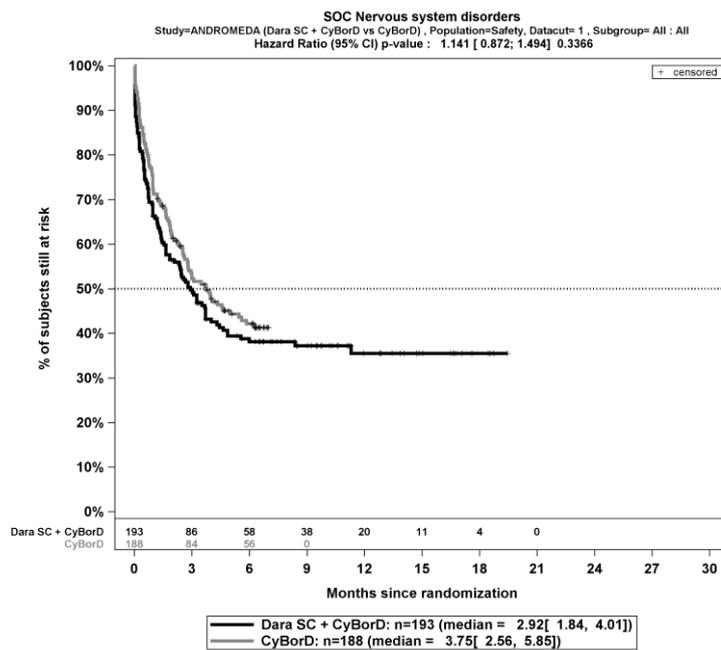
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Konjunktivitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



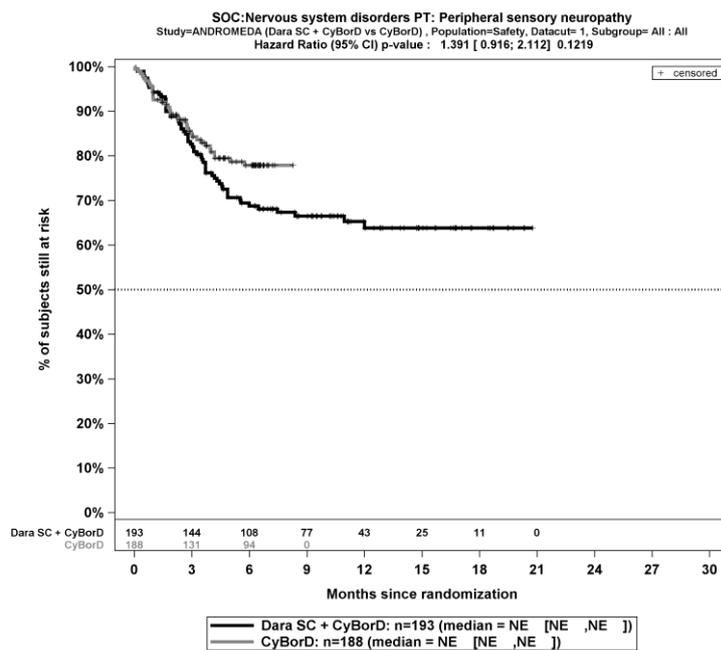
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Herpes zoster, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



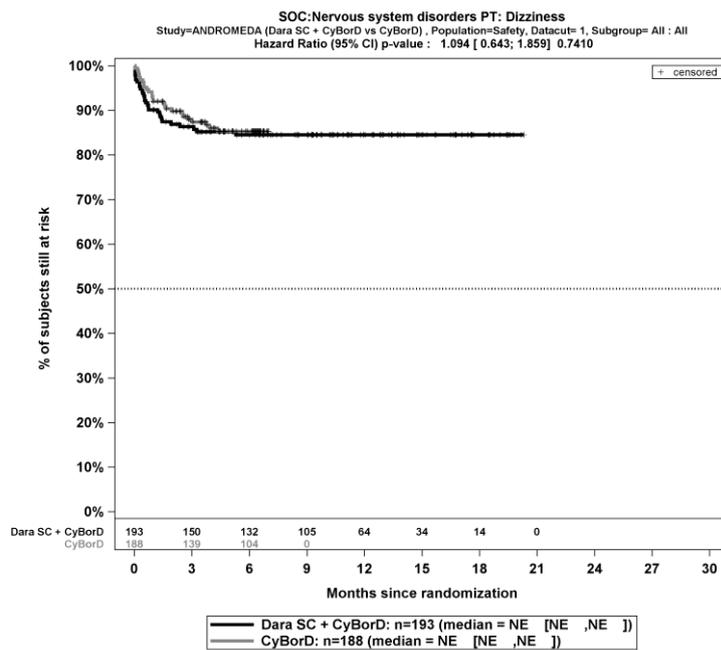
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Hordeolum, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



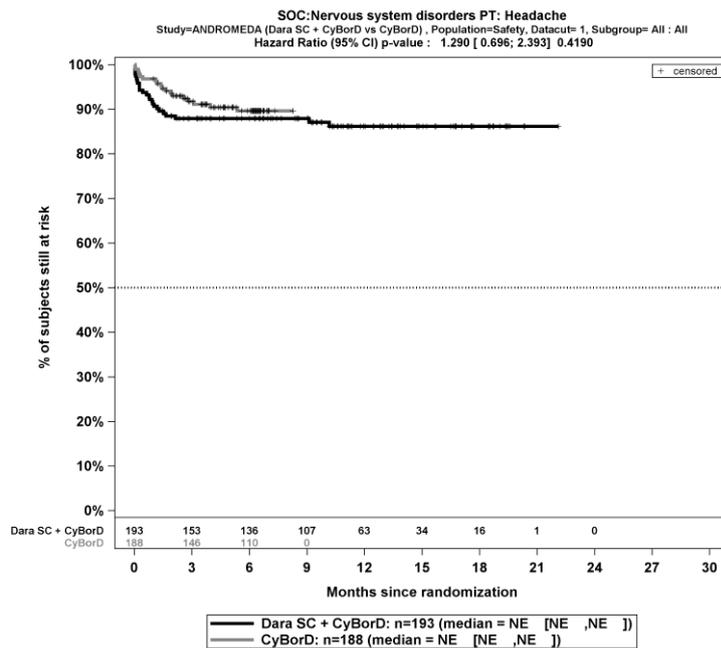
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



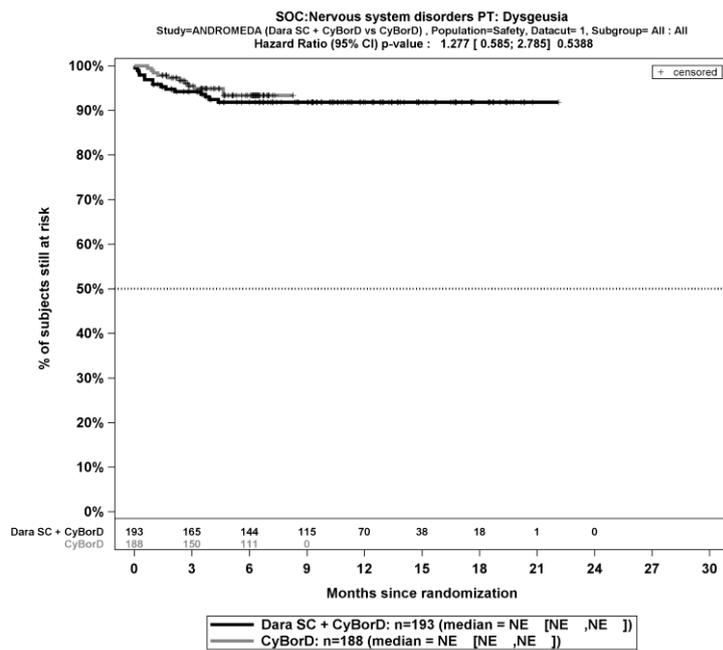
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



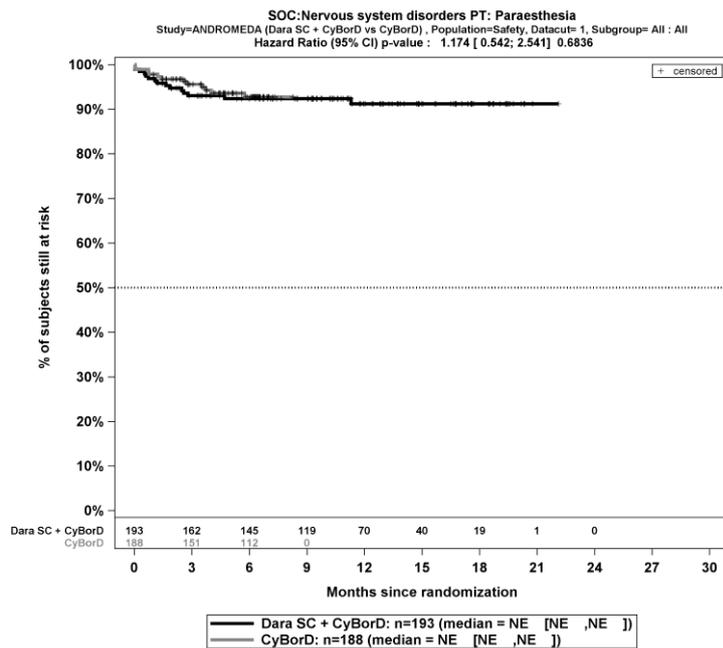
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



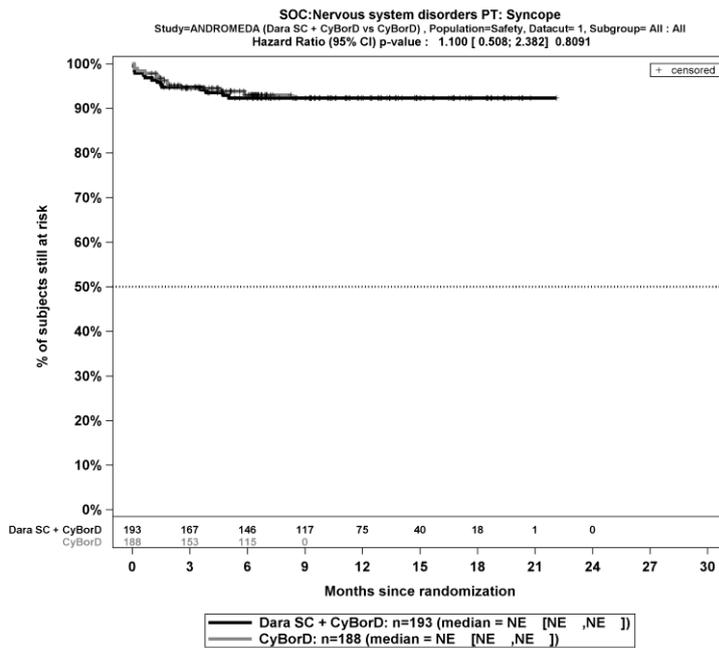
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Kopfschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



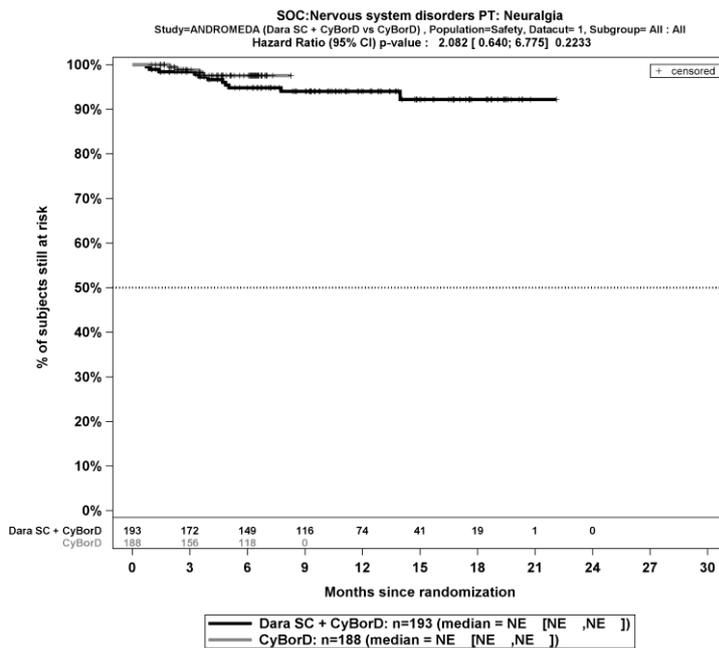
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



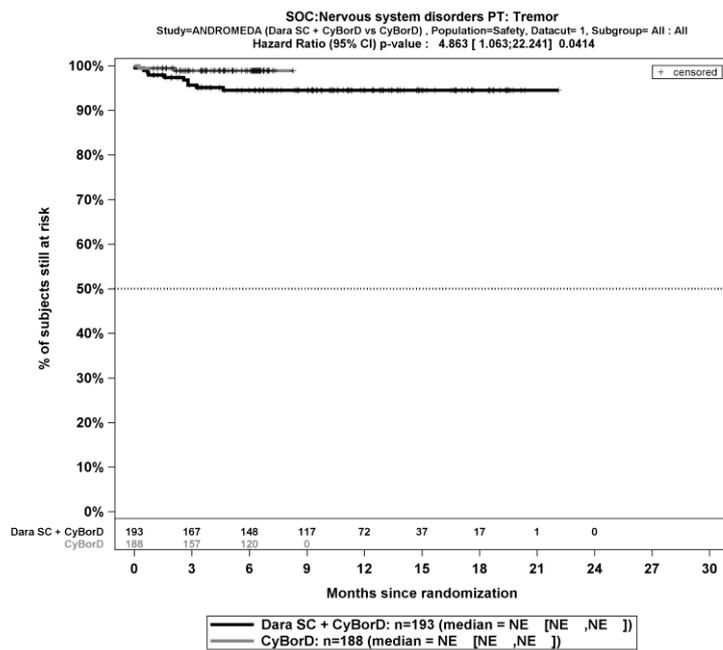
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Parästhesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



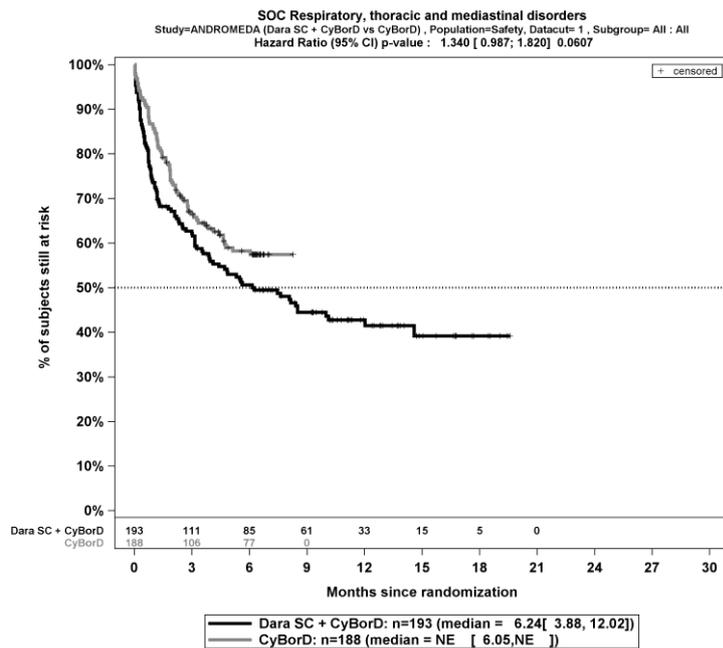
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Synkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



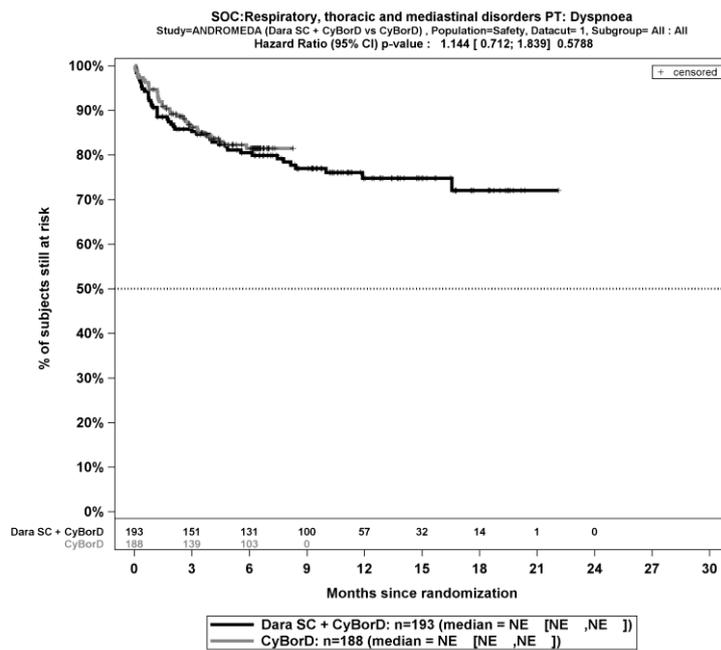
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Neuralgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



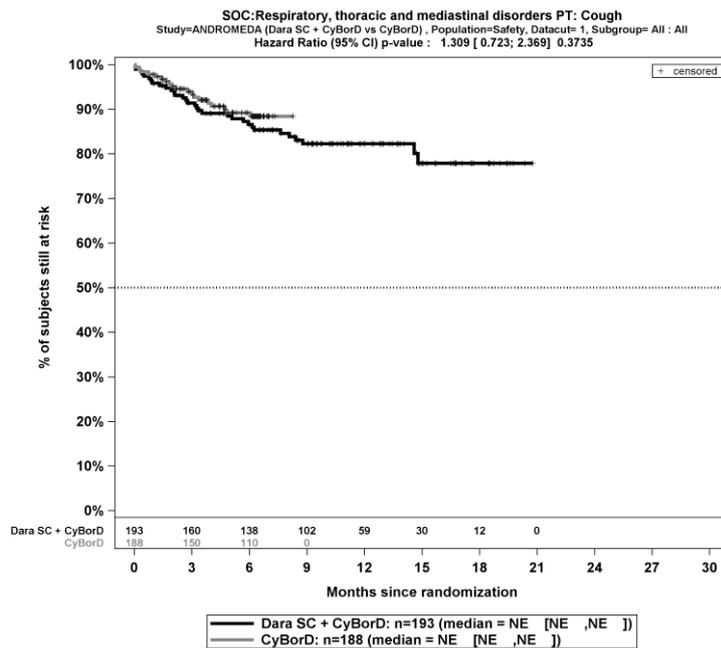
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Tremor, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



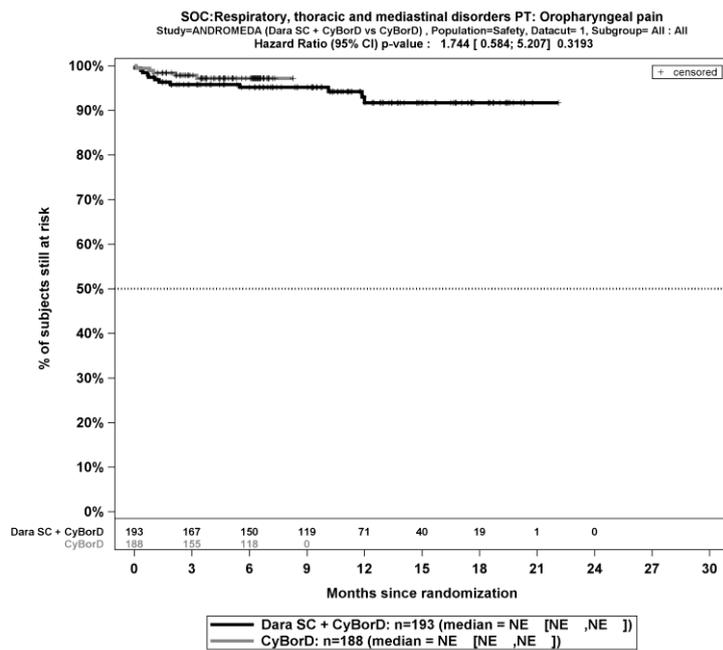
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



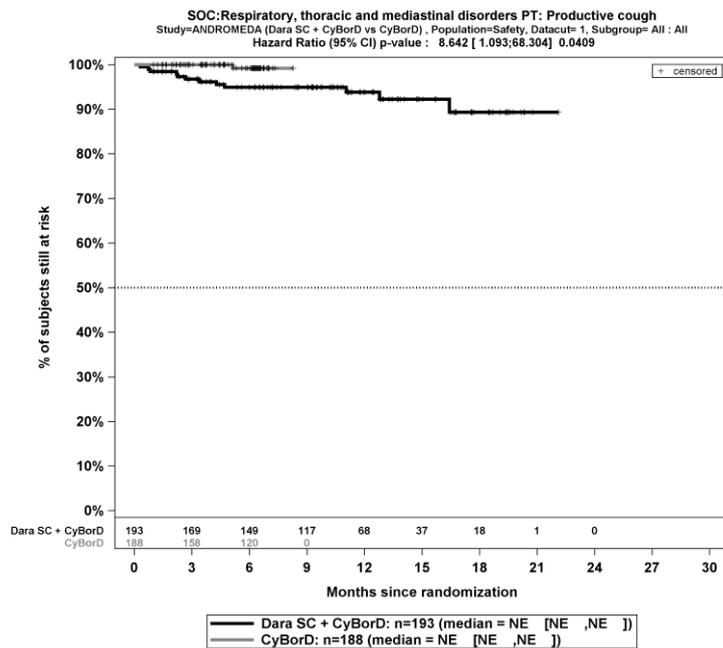
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Dyspnoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



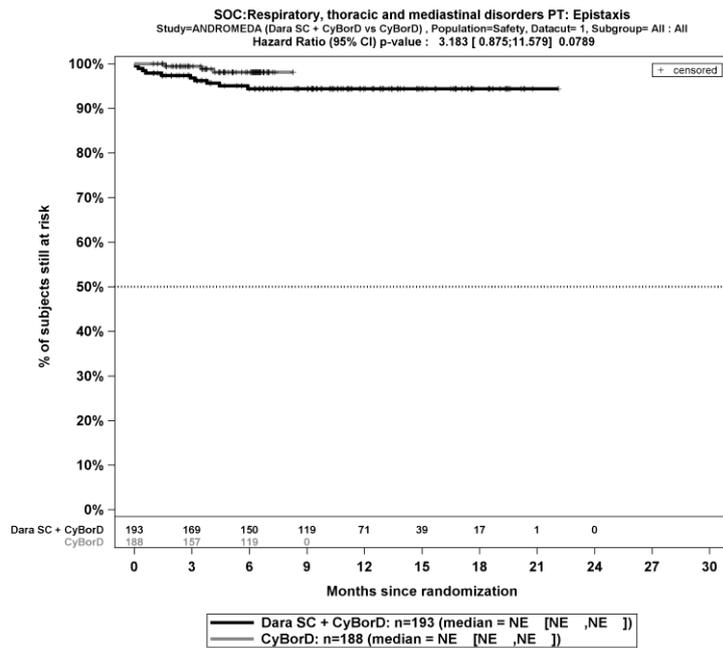
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Husten, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



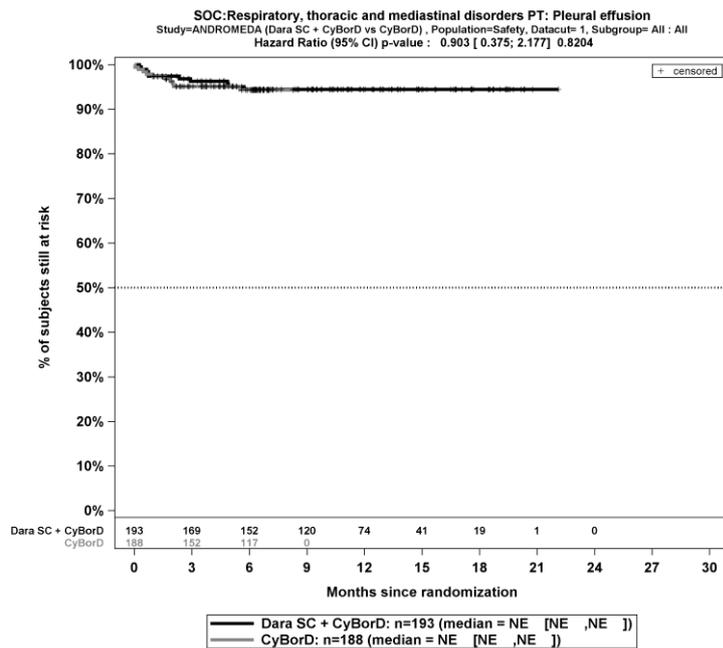
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



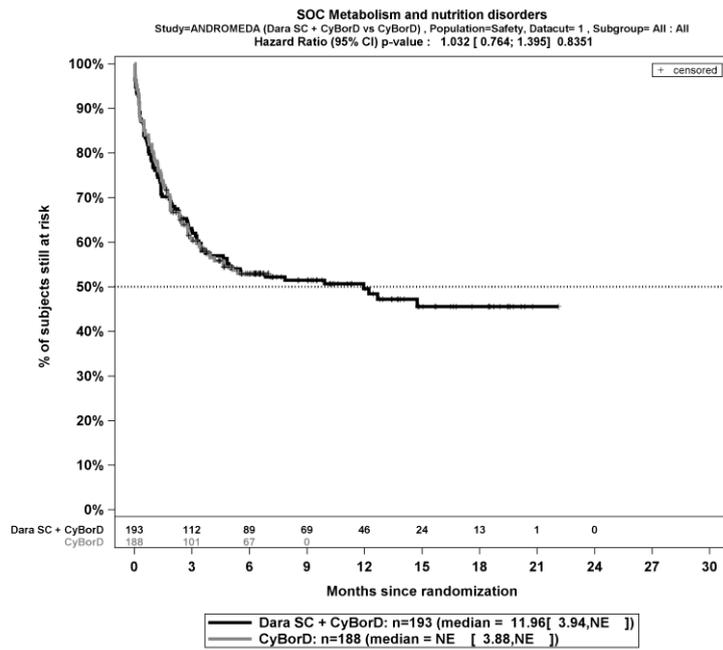
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



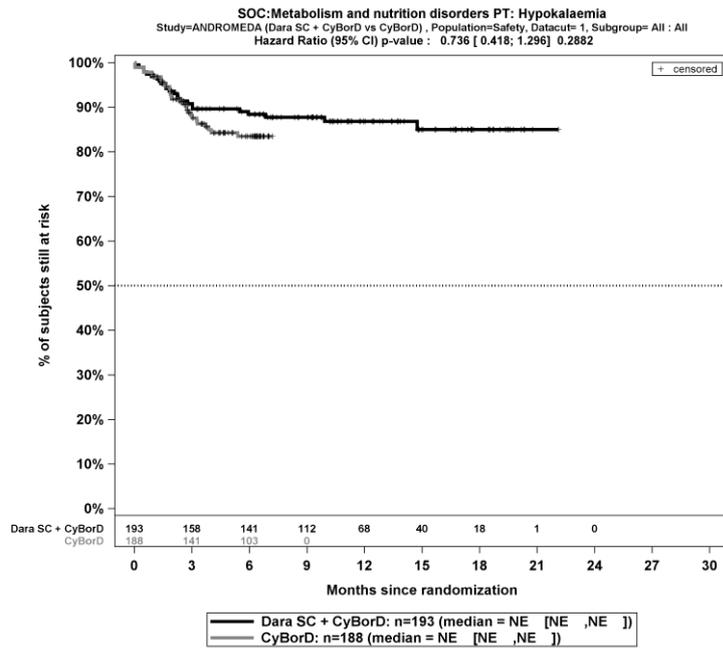
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Epistaxis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



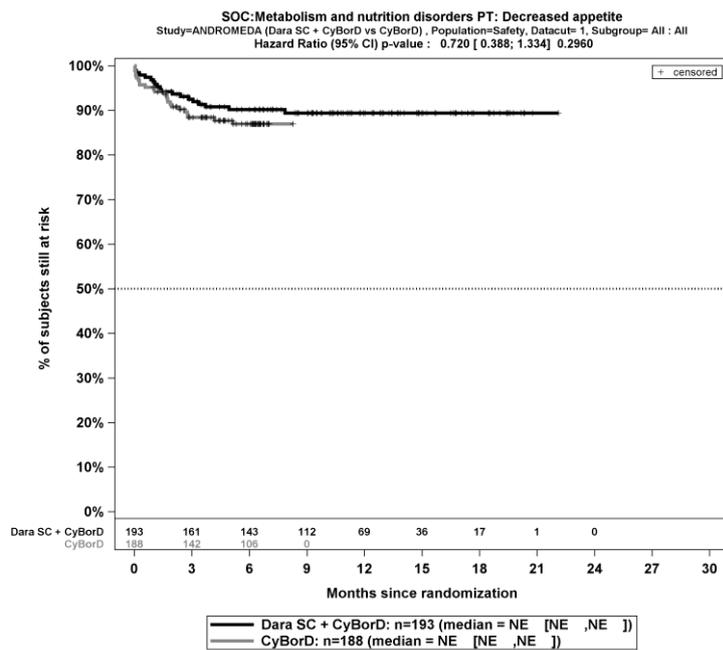
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Pleuraerguss, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



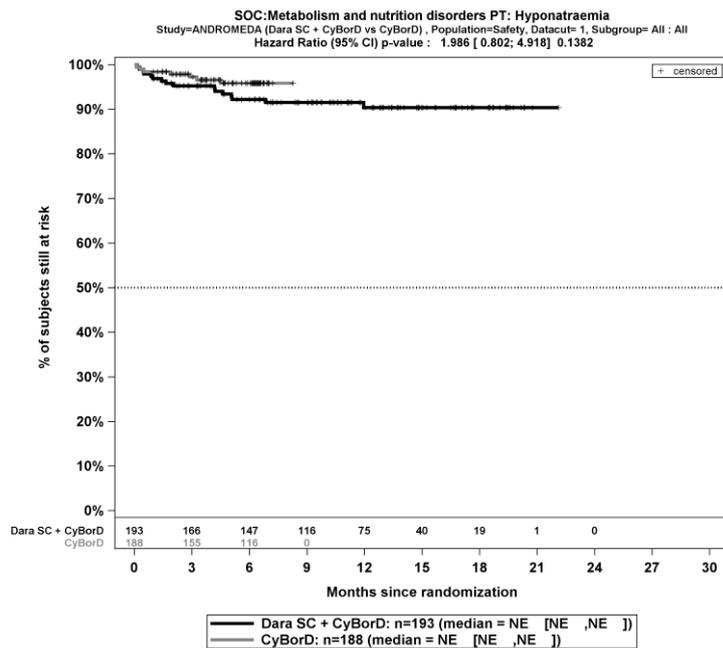
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



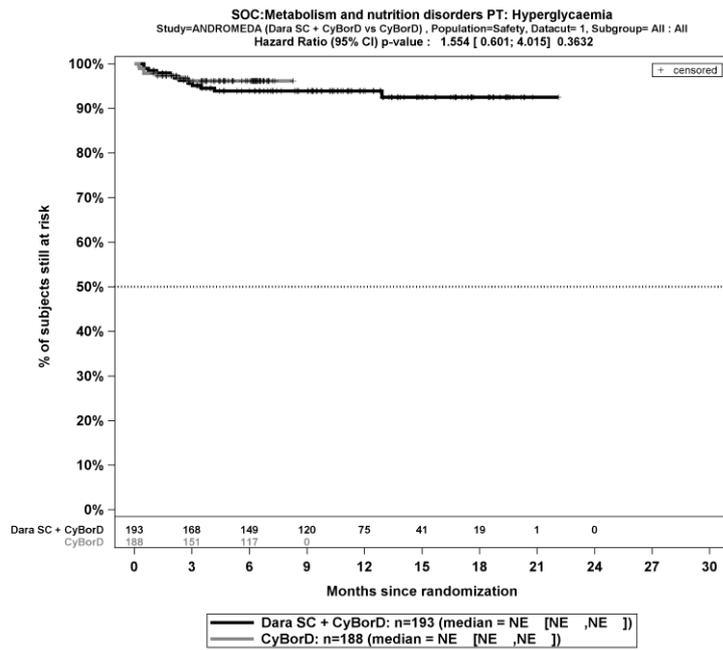
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hypokaliämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



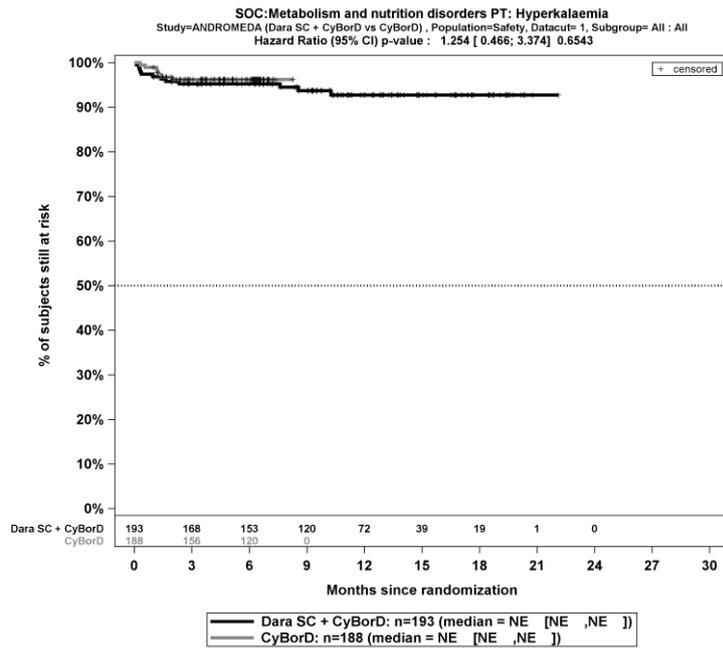
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Appetit vermindert, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



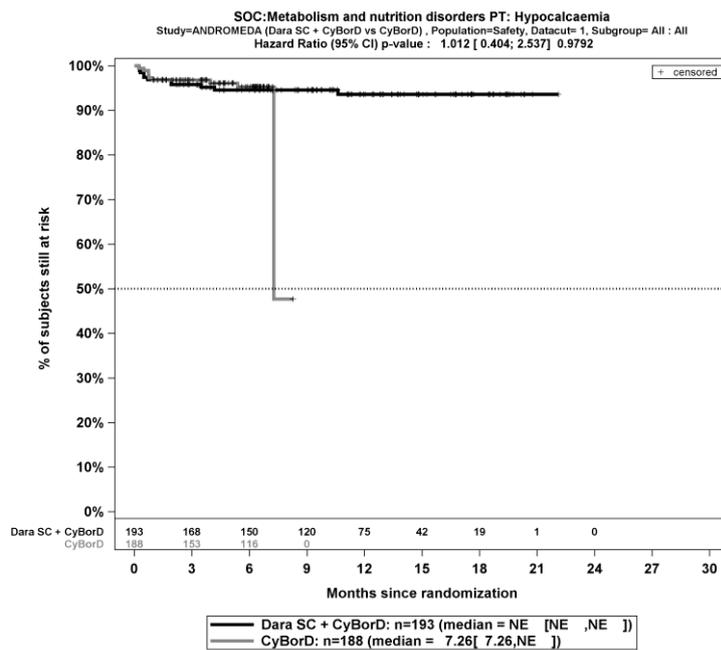
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hyponatriämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



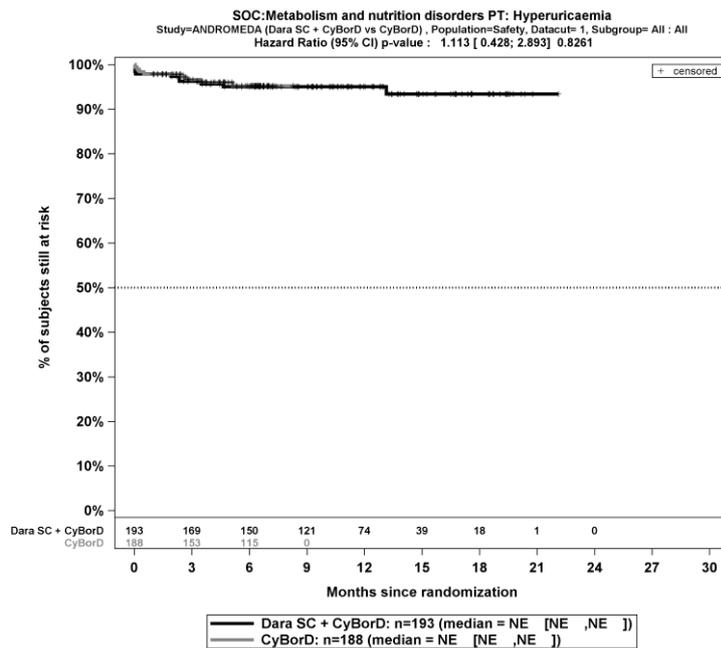
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hyperglykämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



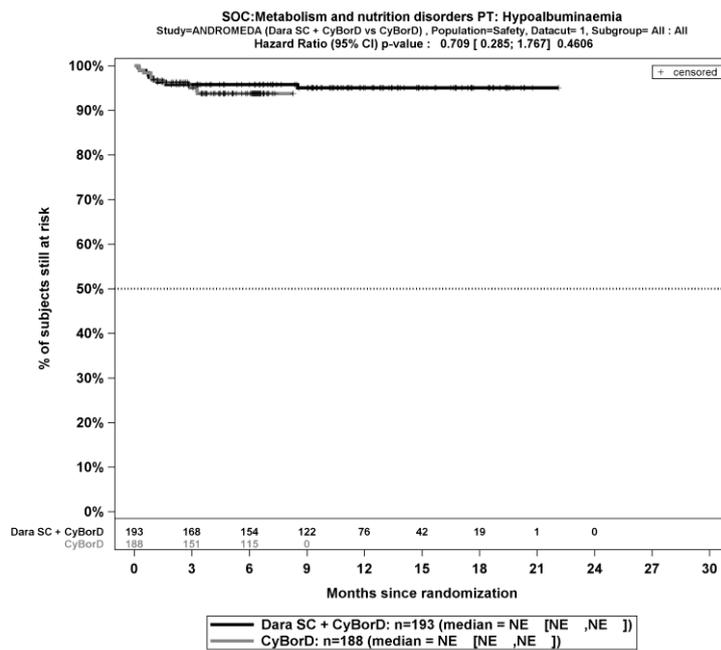
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



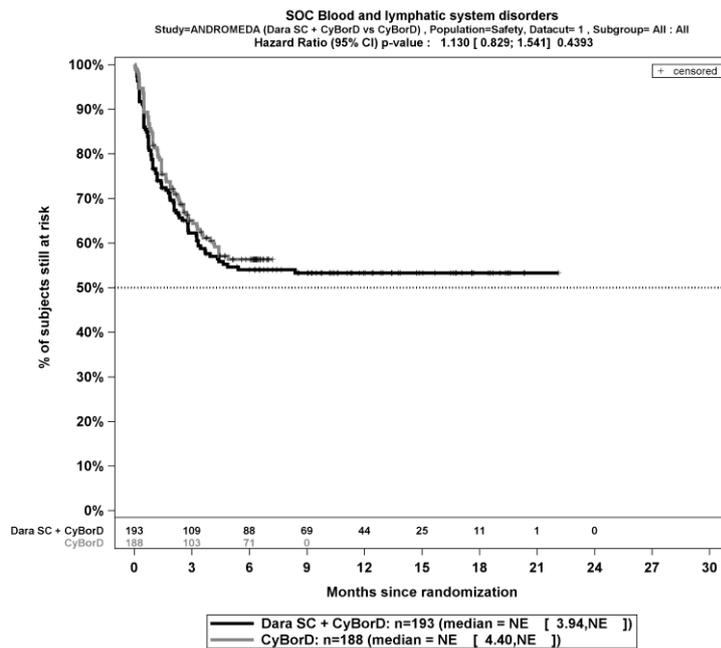
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hypokalzämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



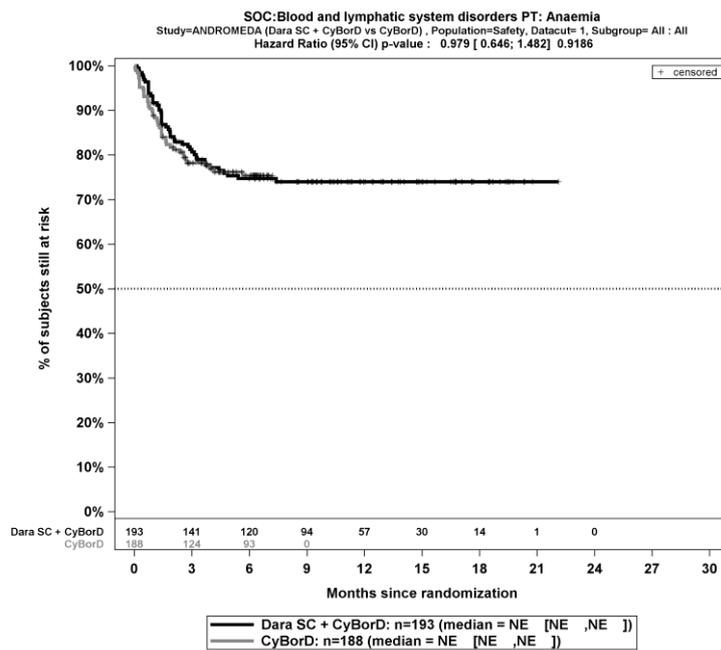
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hyperurikämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



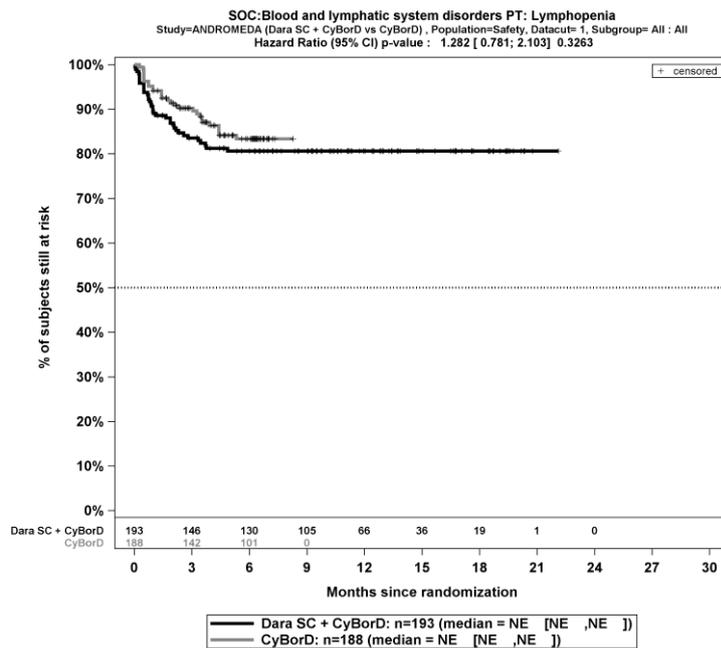
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hypoalbuminämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



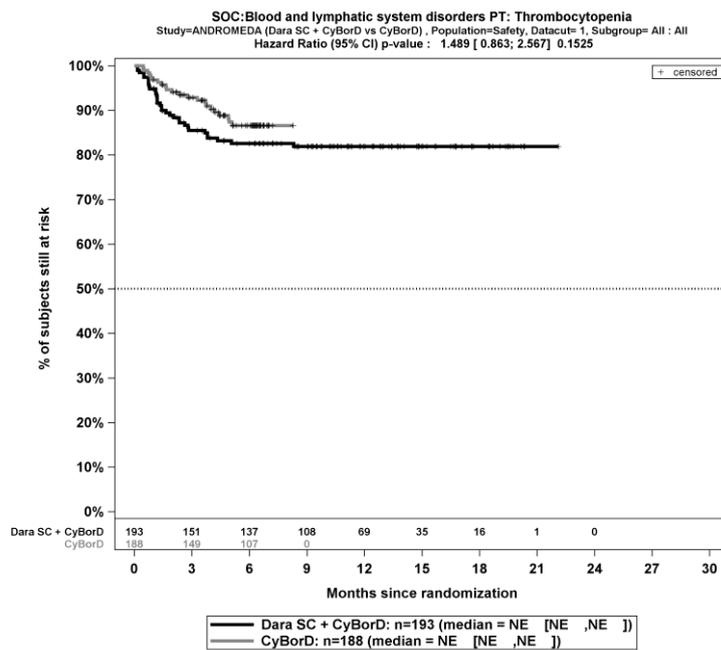
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



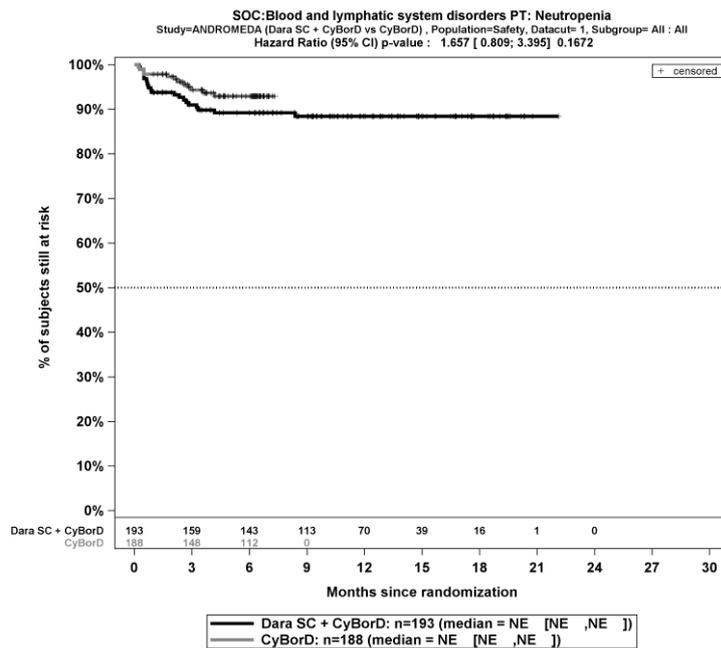
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



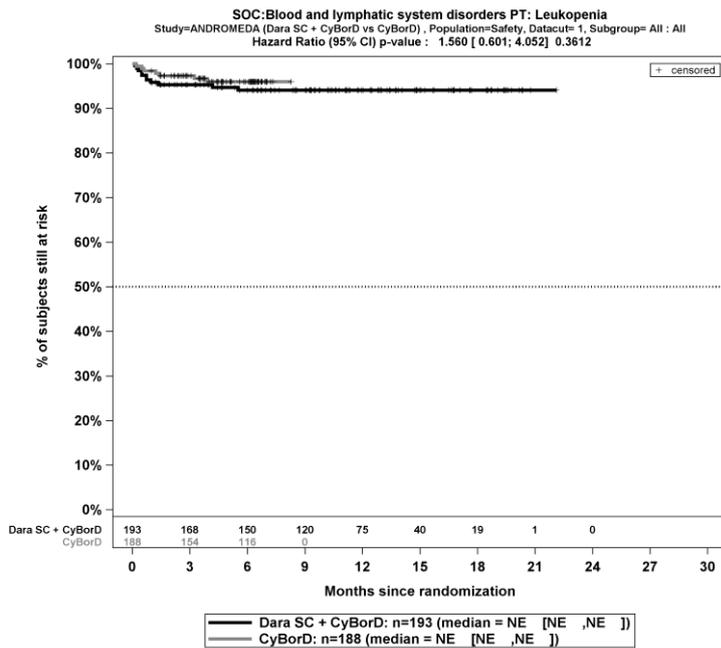
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Lymphopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



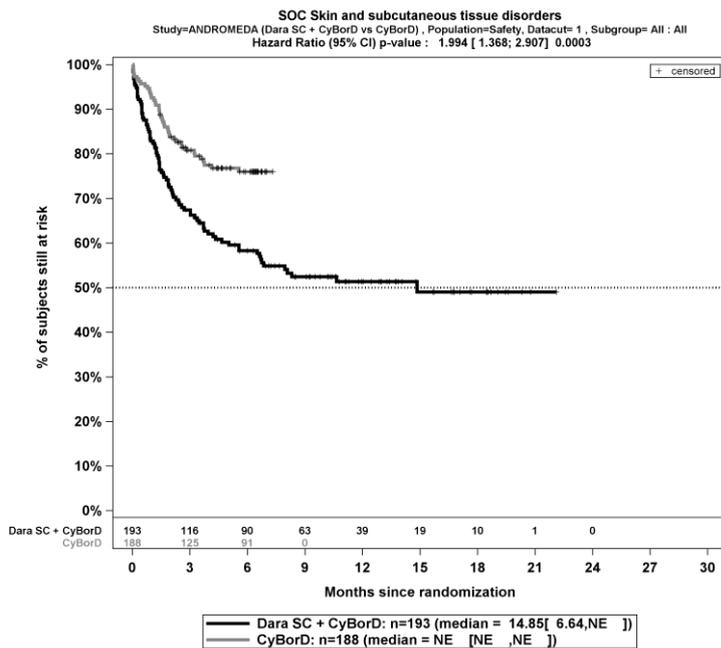
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



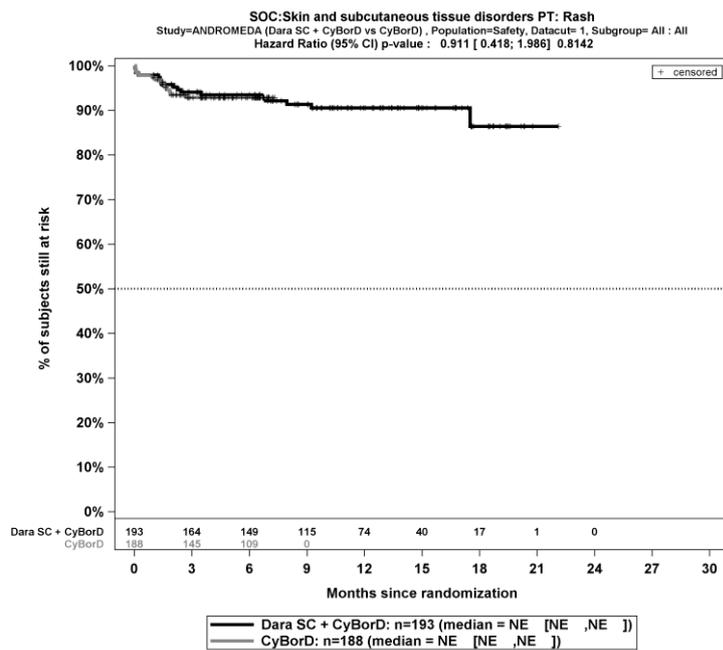
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Neutropenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



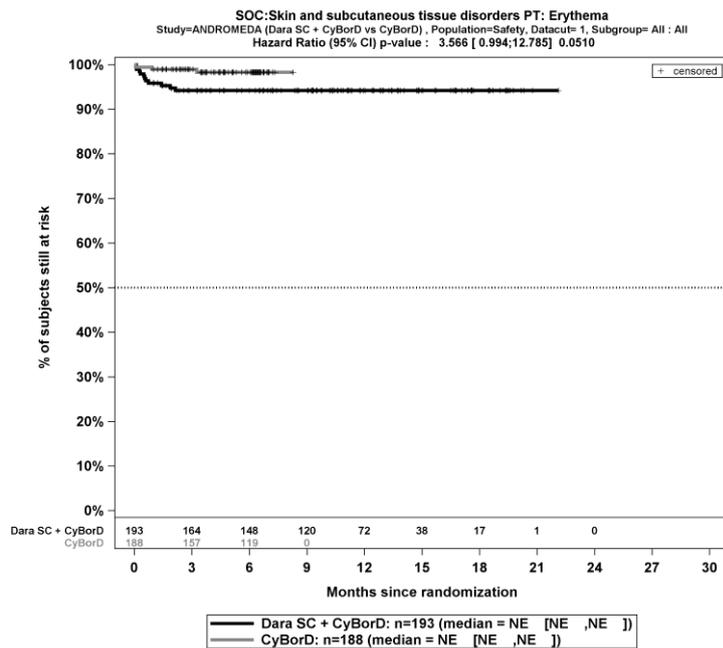
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Leukopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



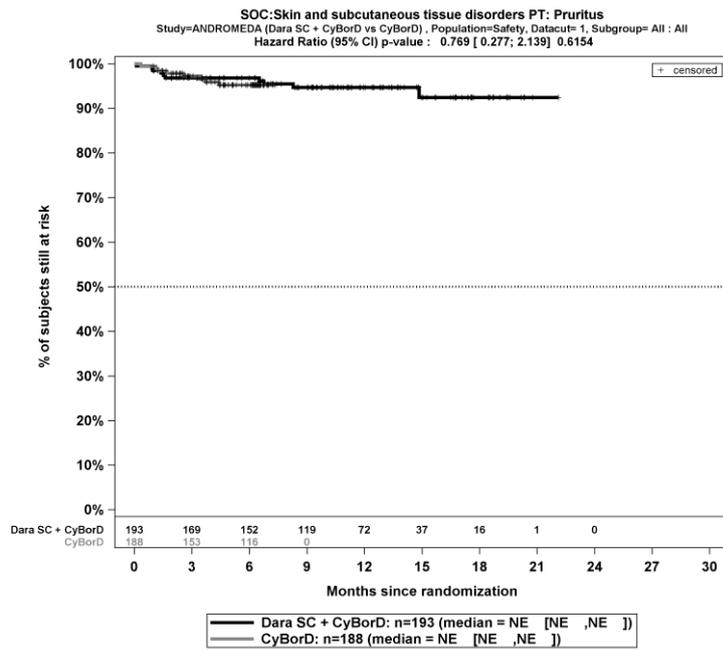
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



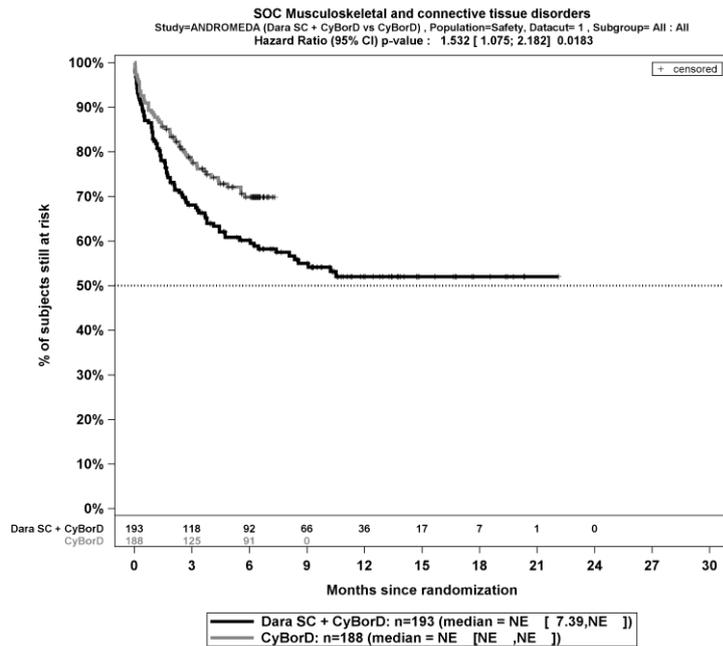
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Ausschlag, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



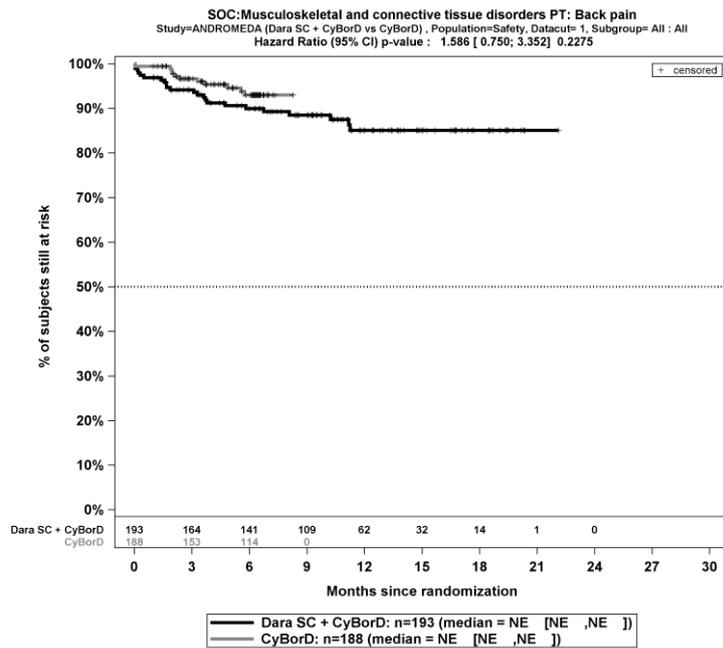
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Erythem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



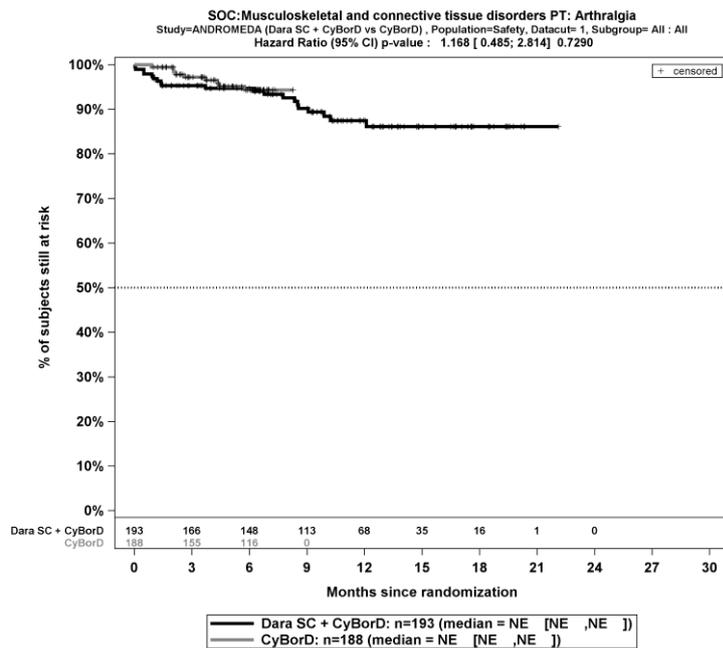
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Pruritus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



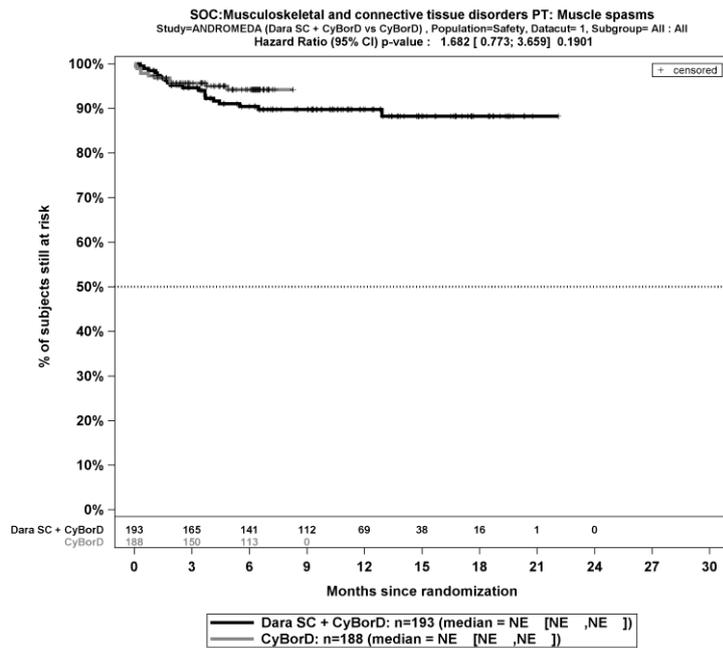
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



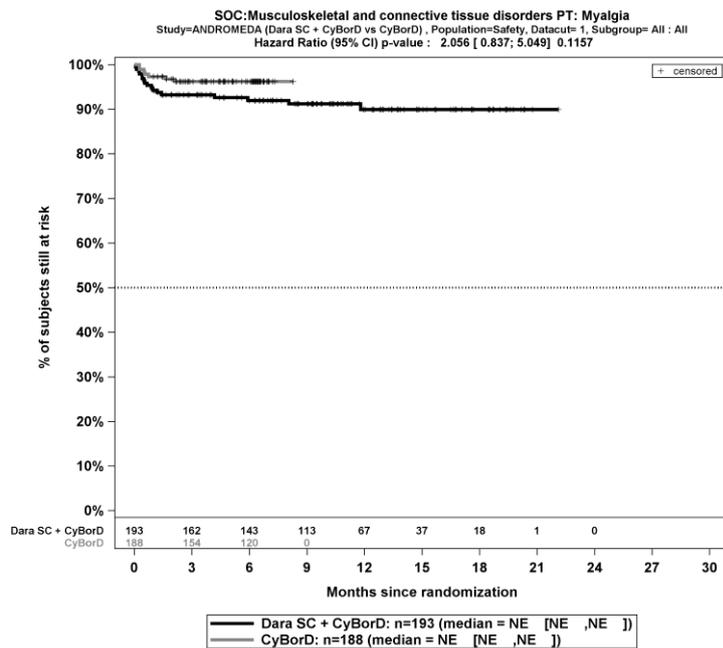
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



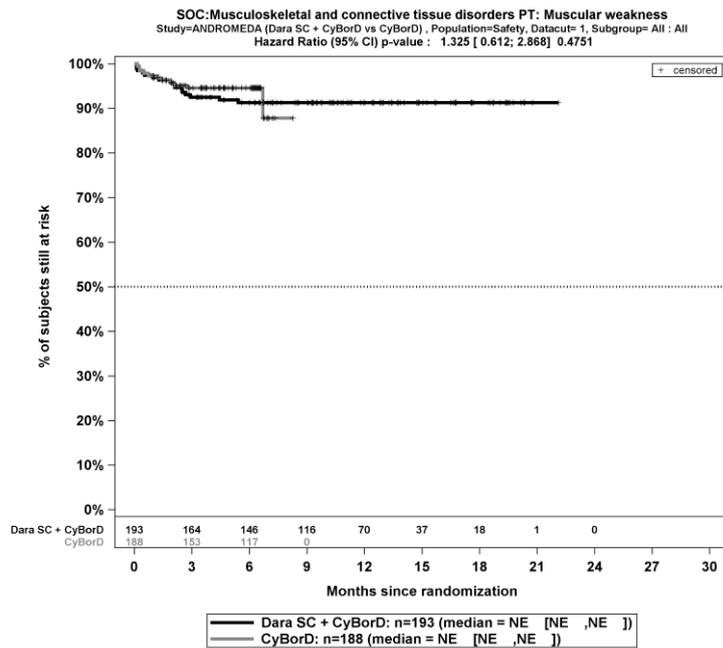
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Arthralgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



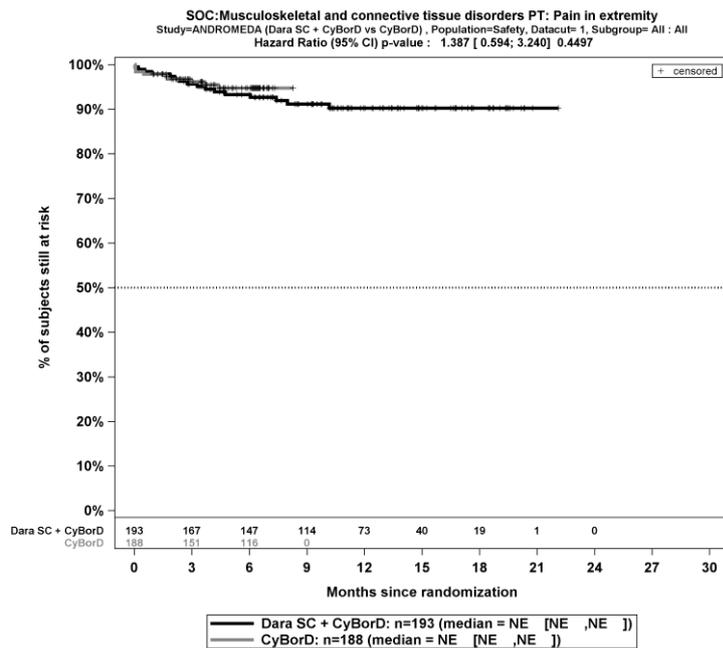
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Muskelspasmen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



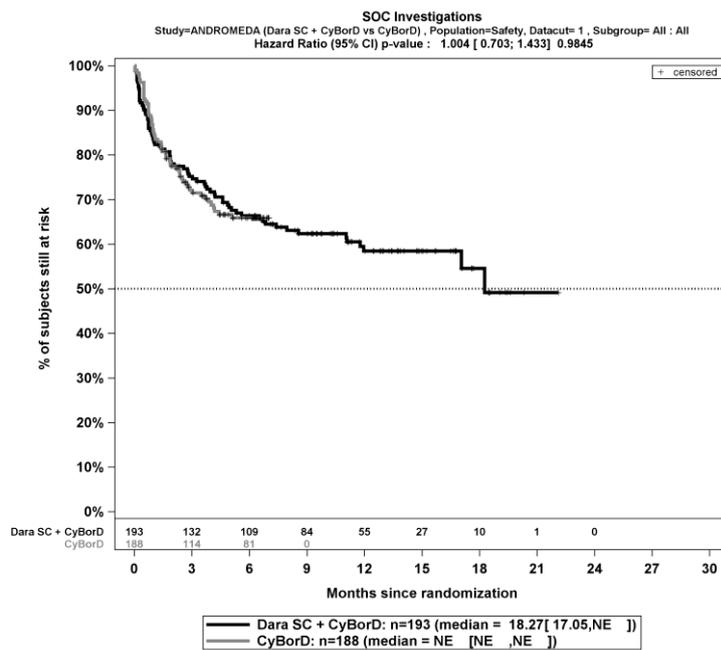
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Myalgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



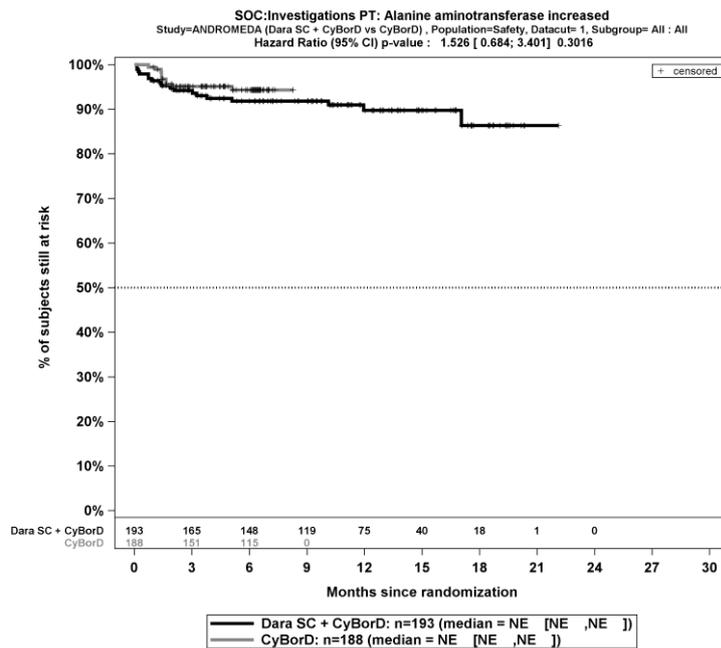
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



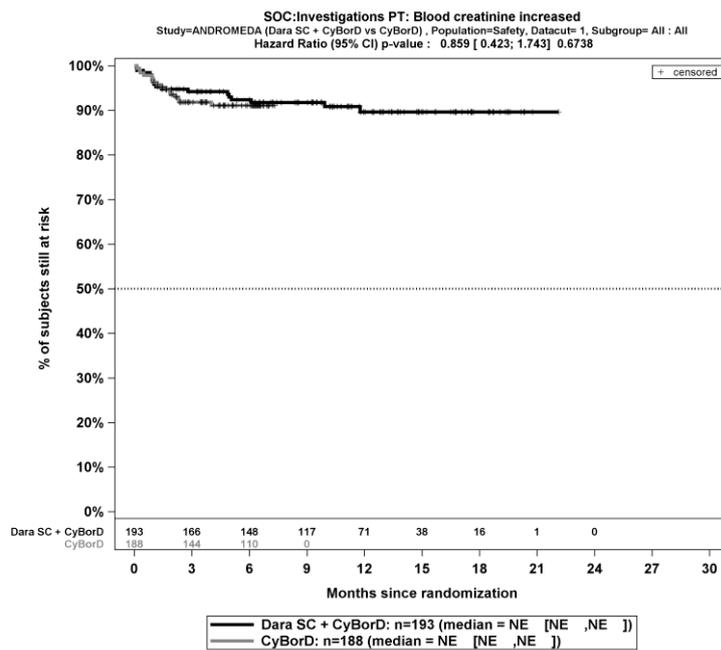
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



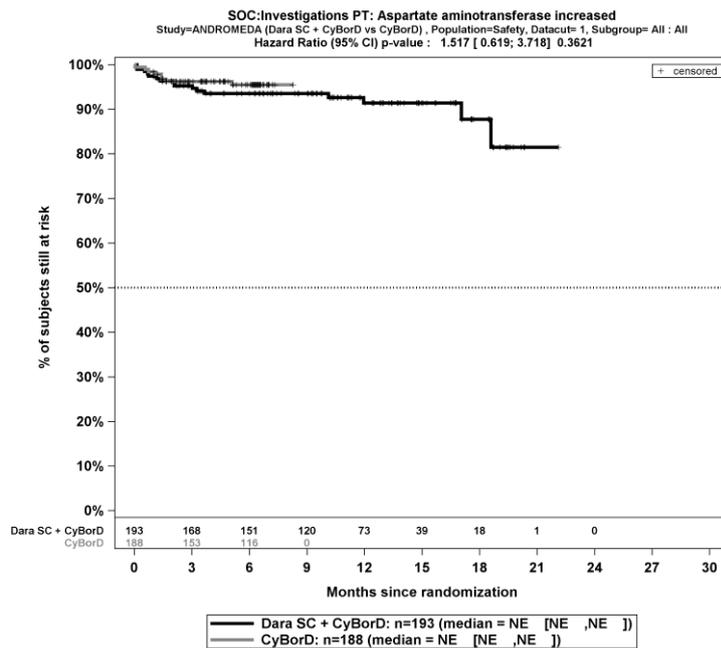
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



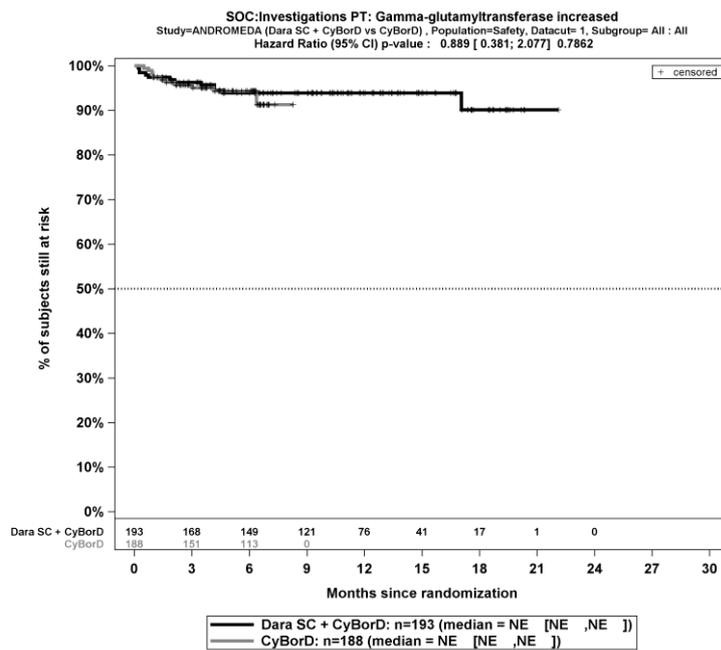
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



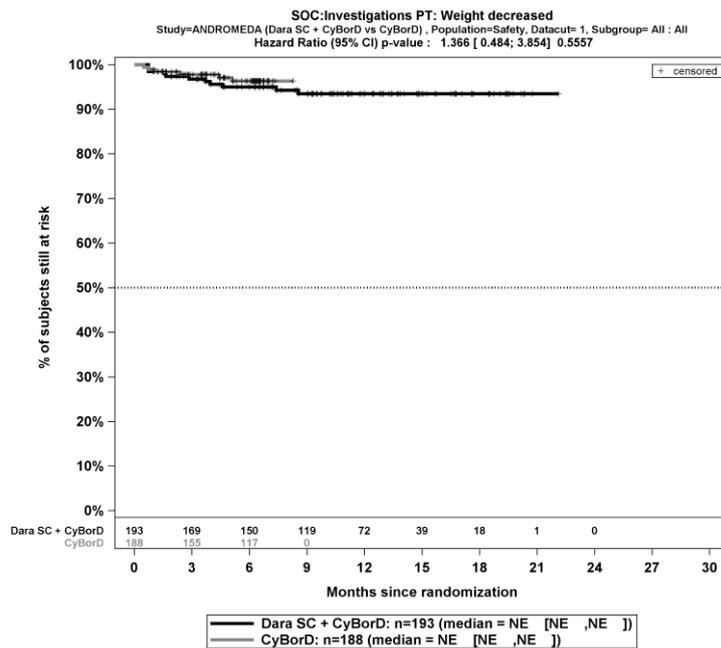
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, PT Kreatinin im Blut erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



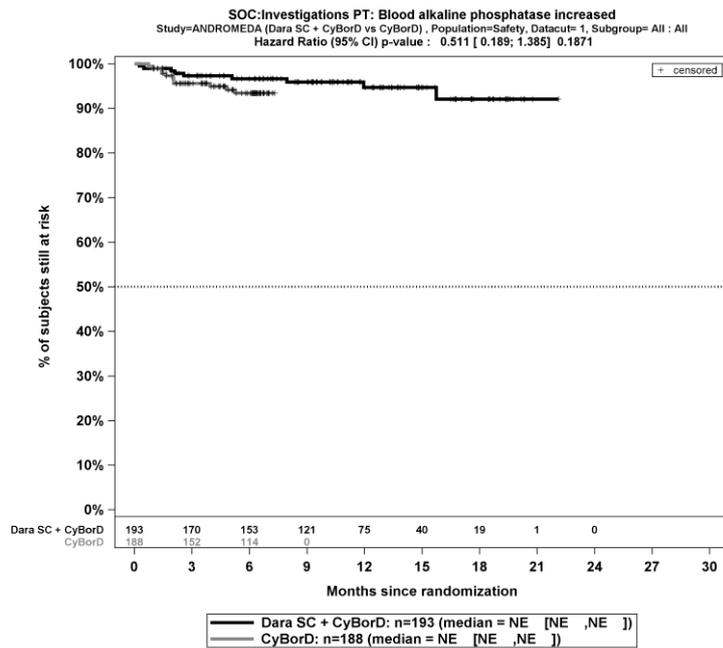
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



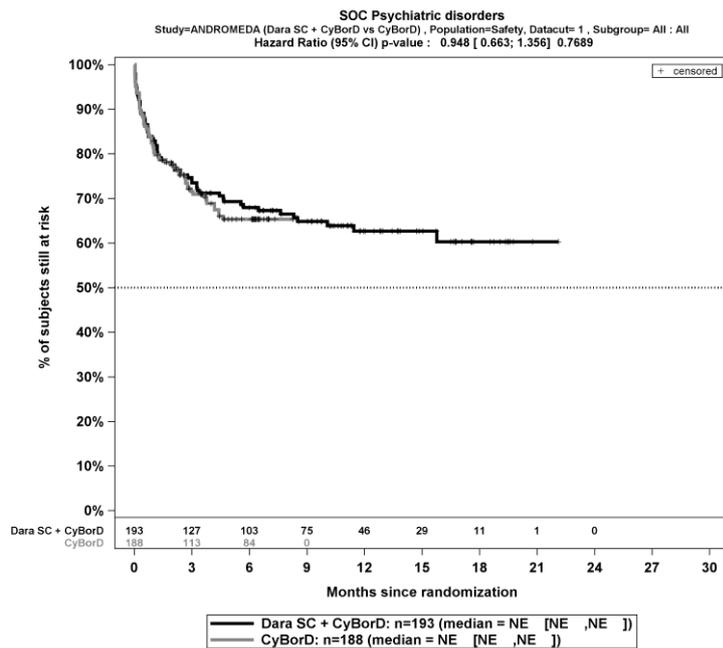
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



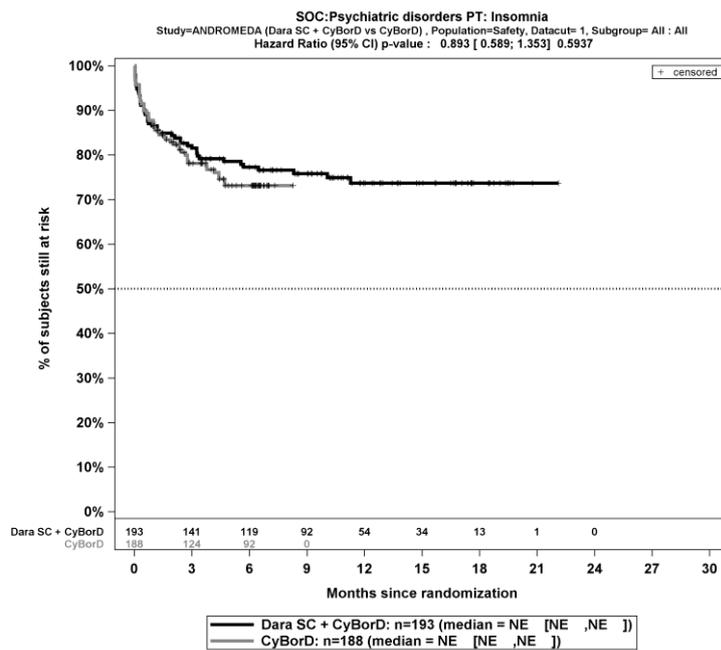
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



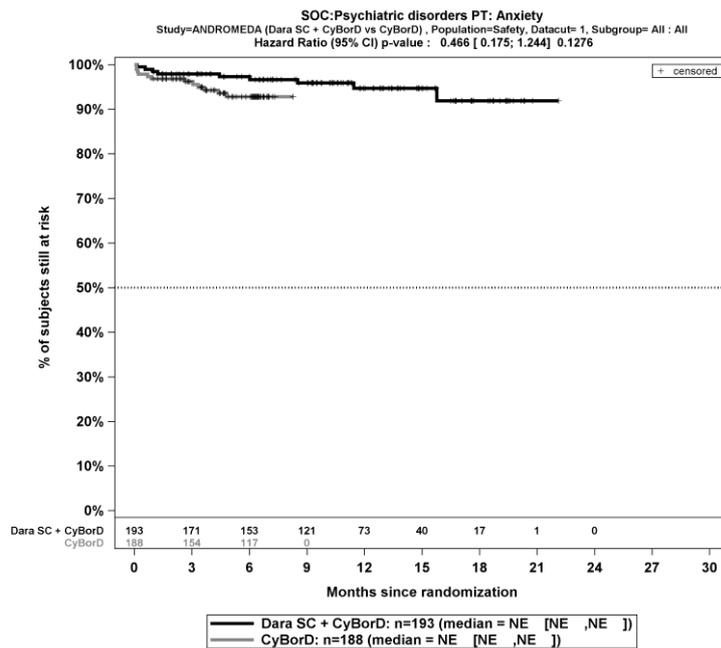
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Untersuchungen, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



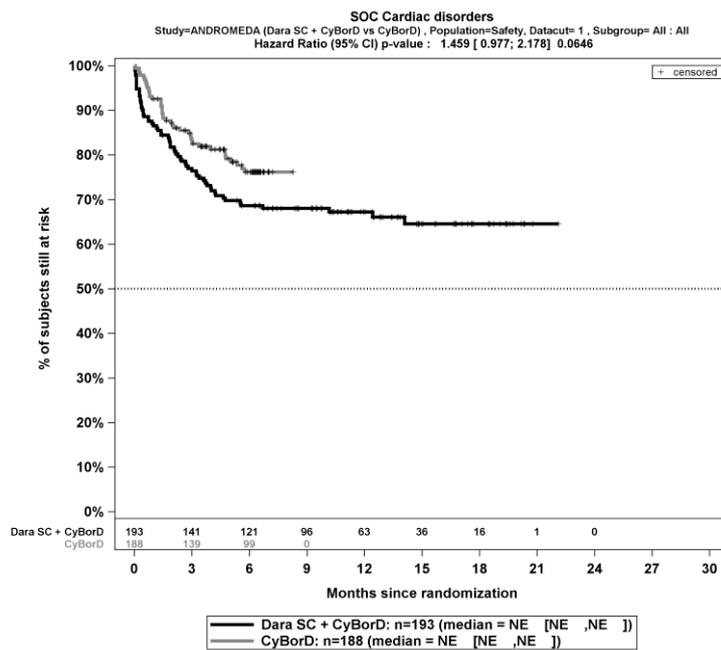
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



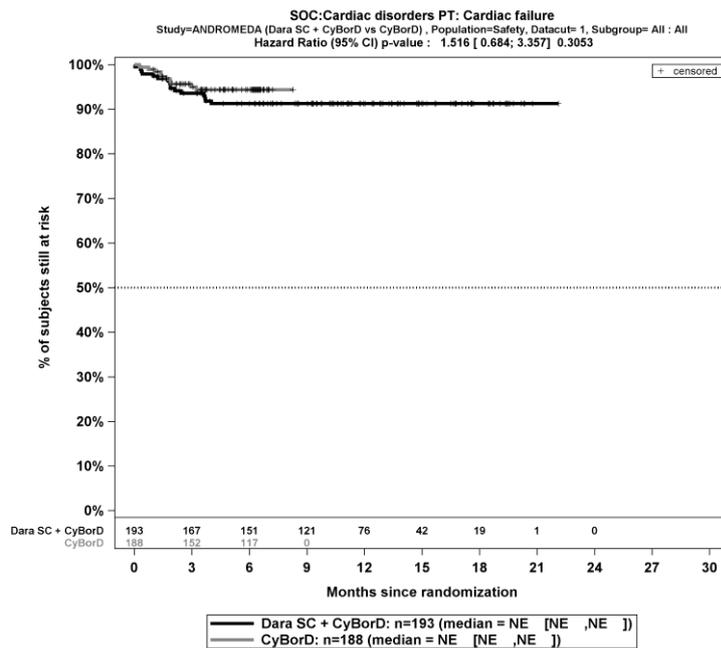
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



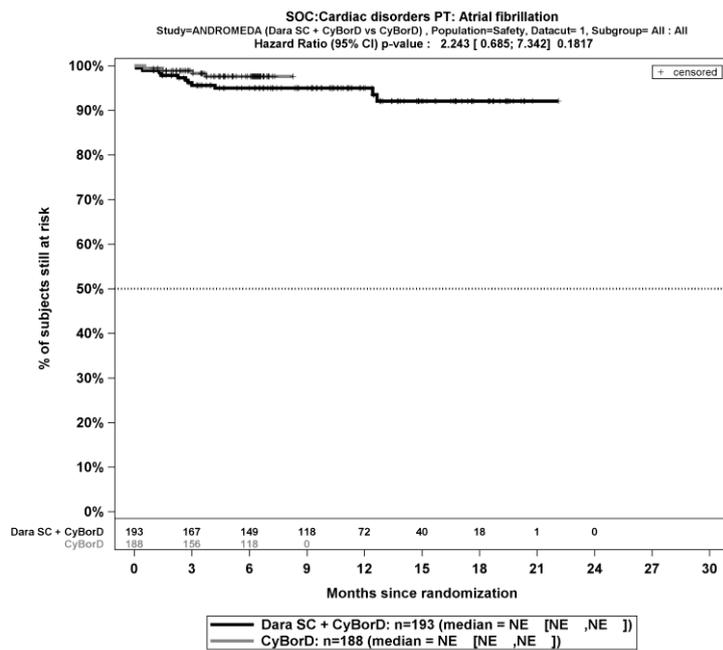
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Angst, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



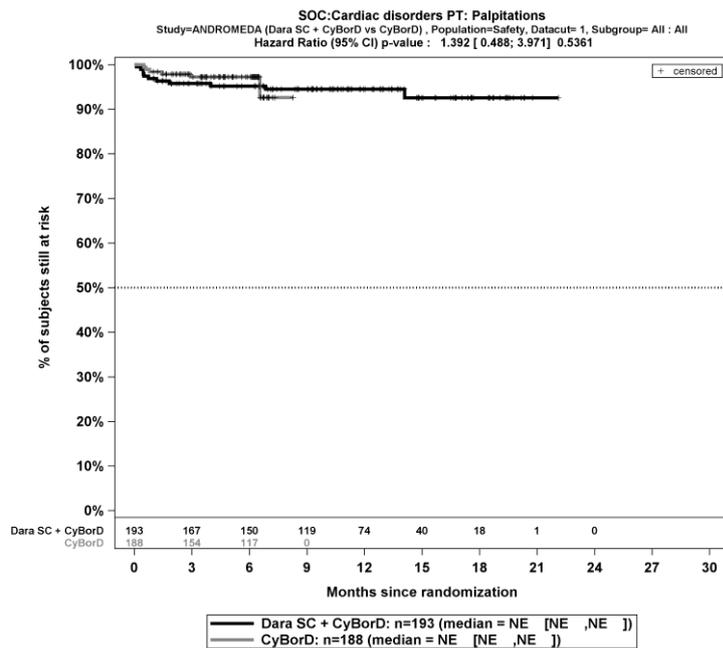
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



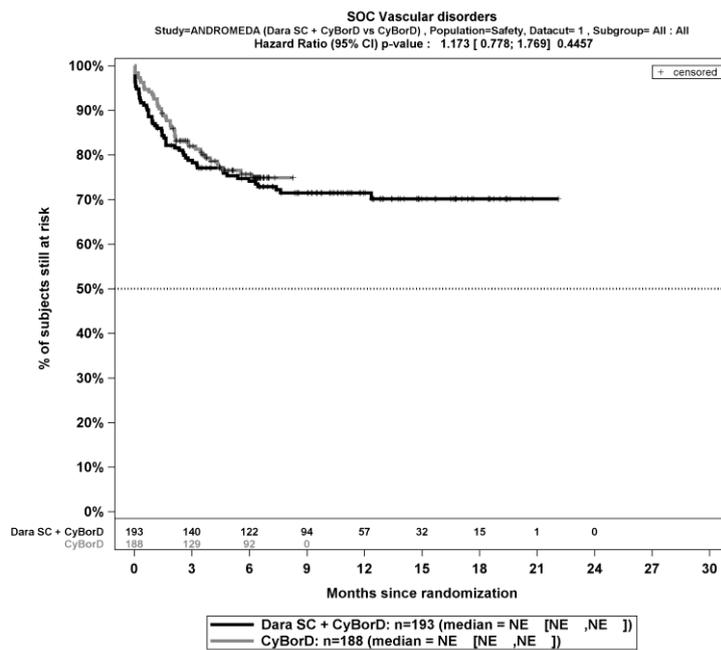
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Herzerkrankungen, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



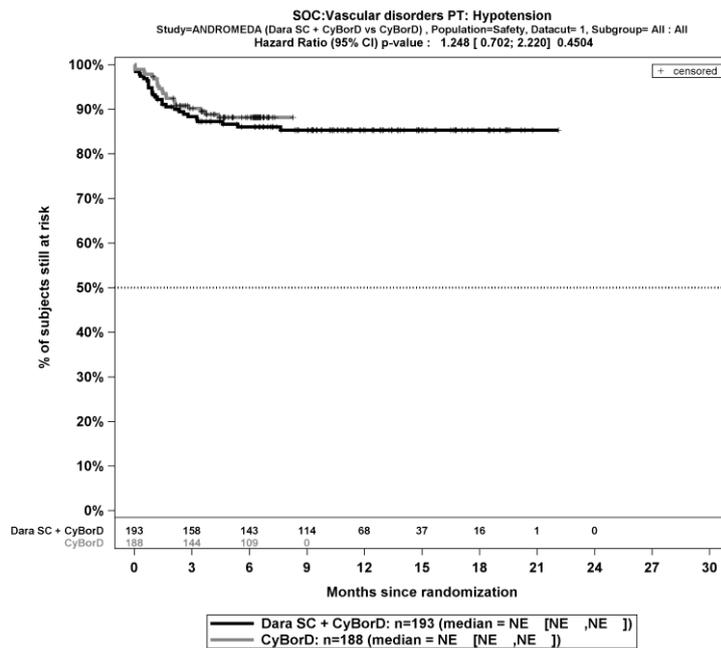
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Herzerkrankungen, PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



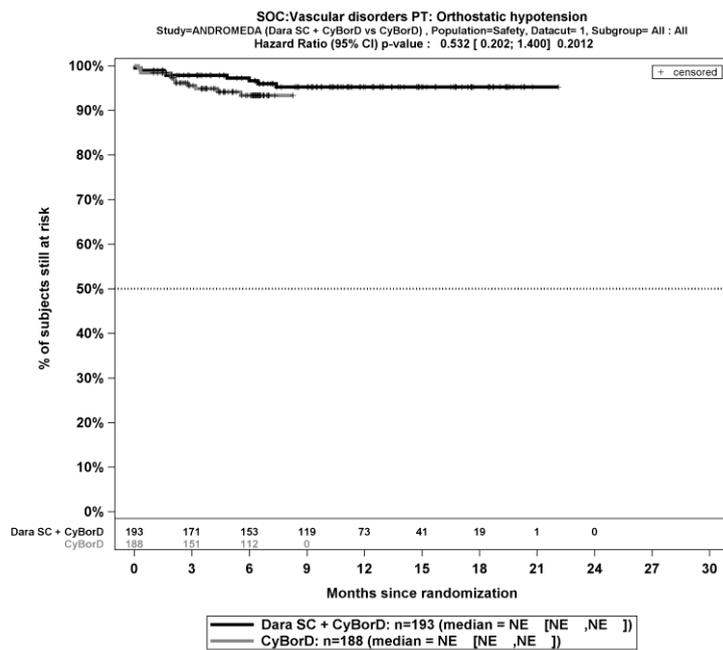
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Herzerkrankungen, PT Palpitationen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



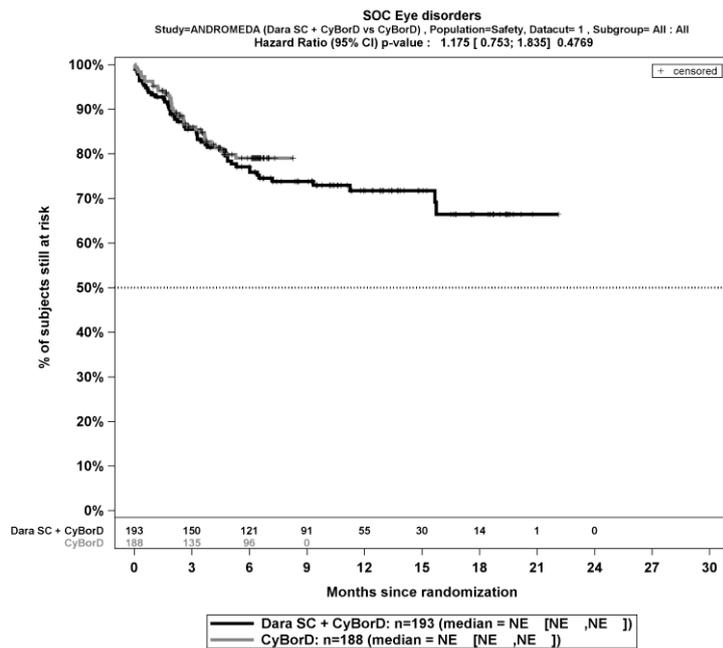
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



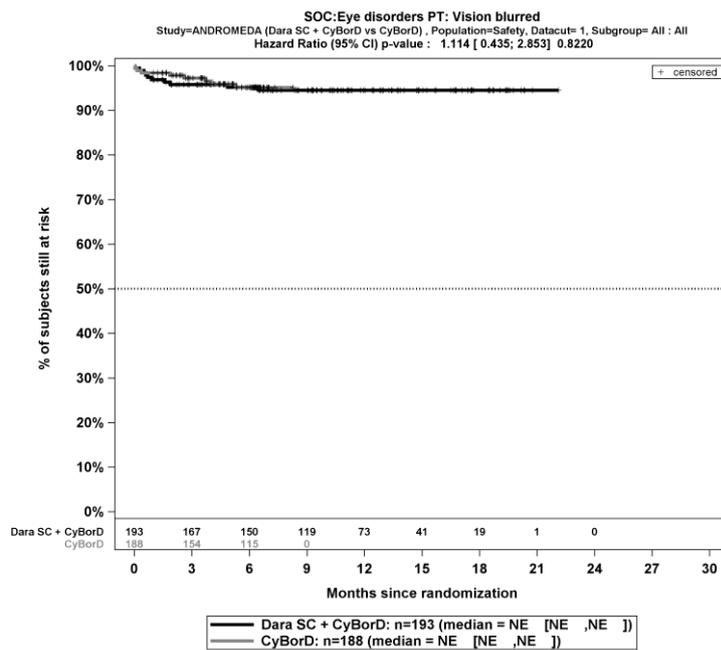
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Gefäßerkrankungen, PT Hypotonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



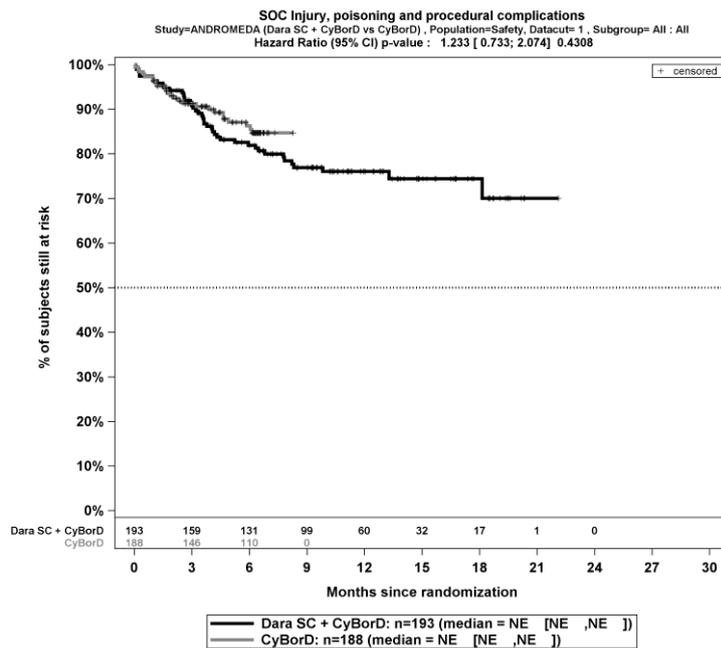
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Gefäßerkrankungen, PT Orthostasesyndrom, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



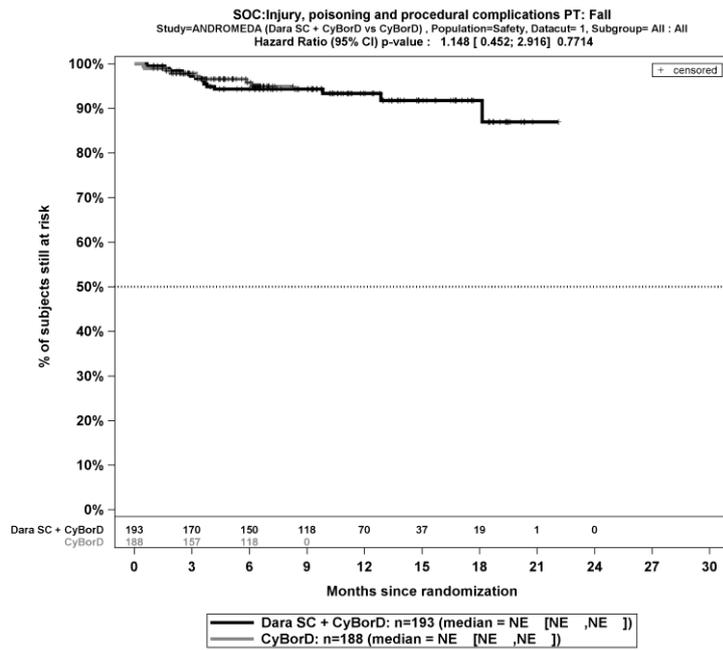
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



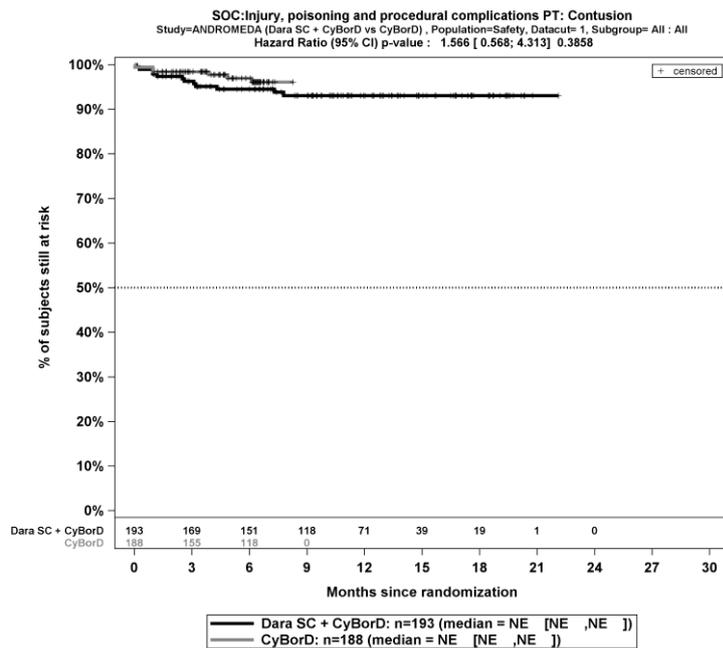
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen, PT Sehen verschwommen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



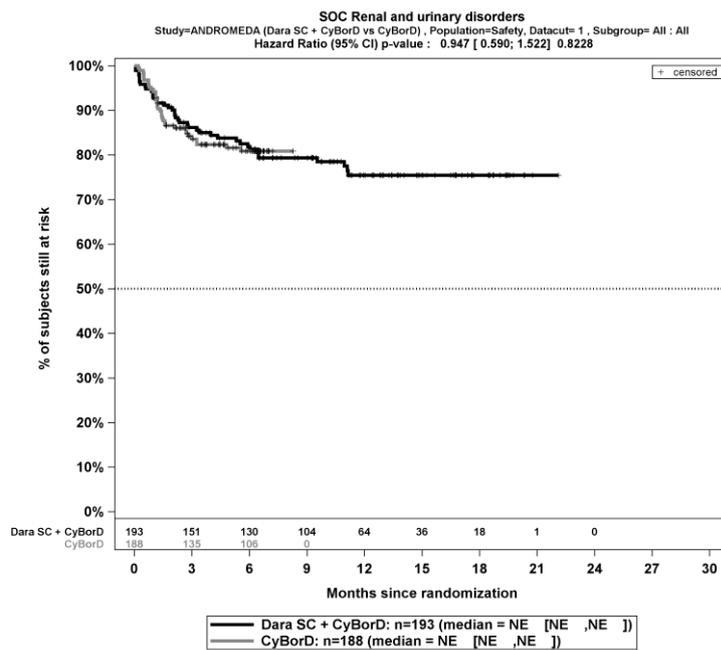
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



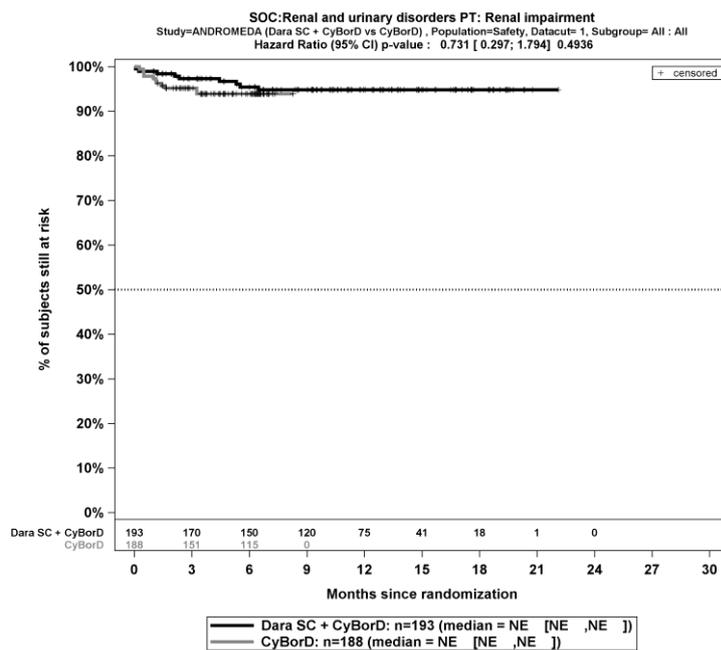
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT Sturz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



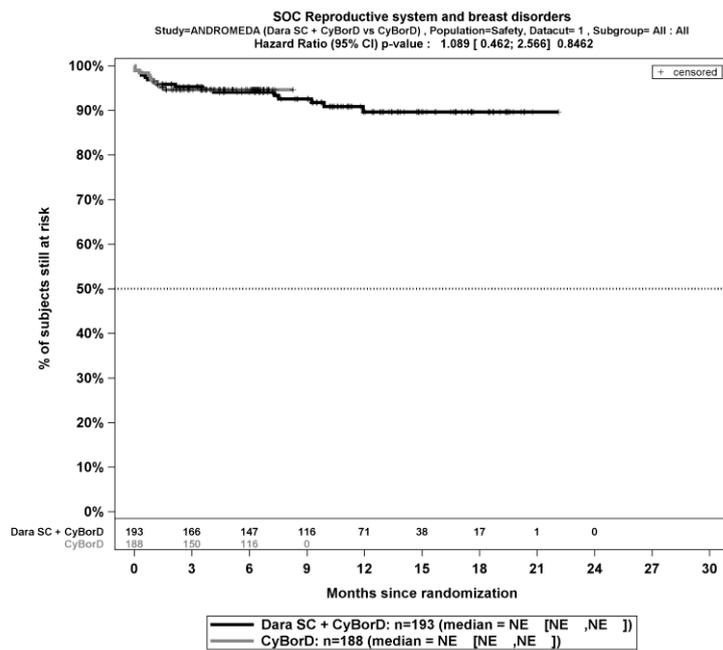
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT Kontusion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



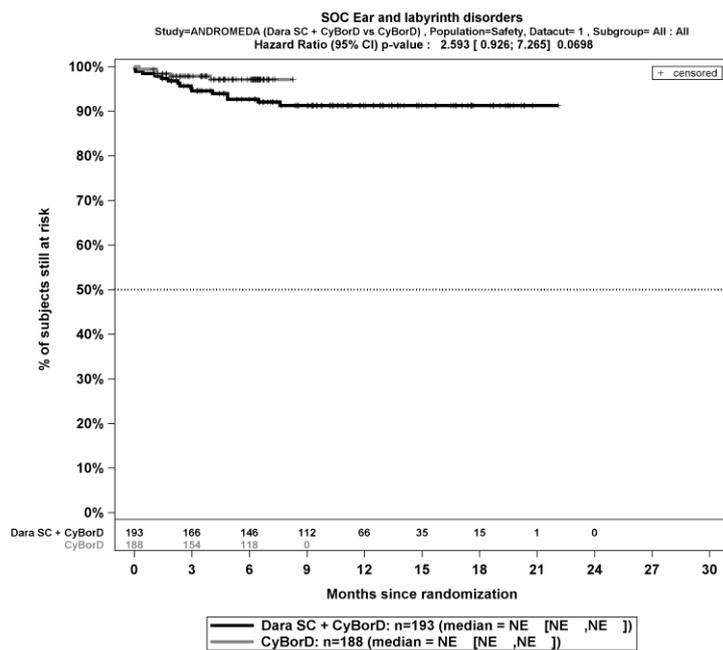
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



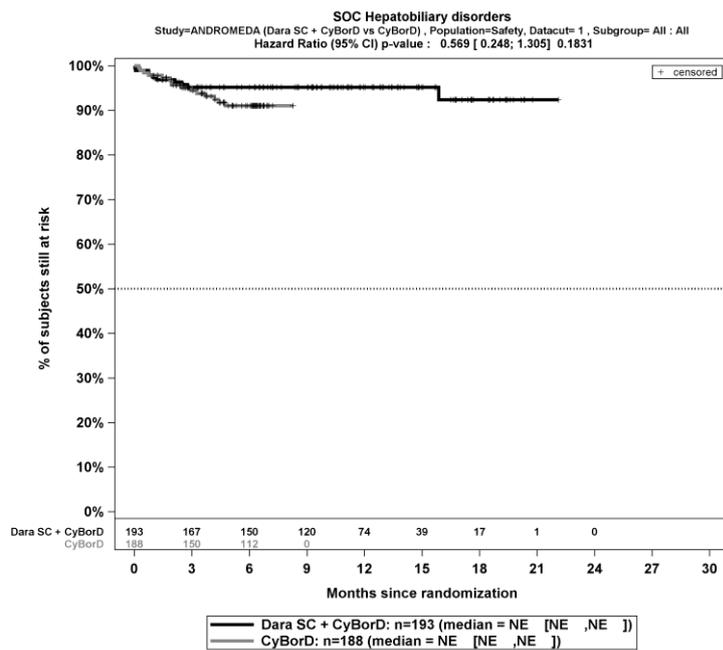
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

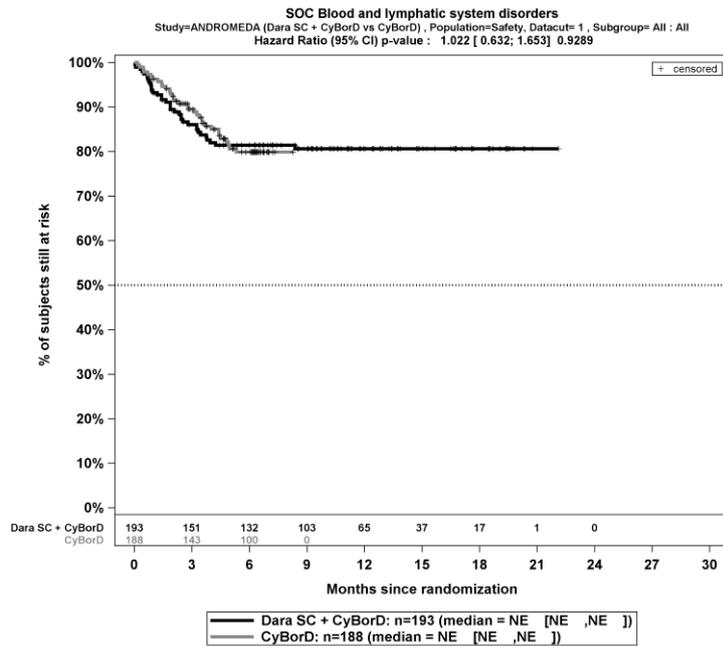


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

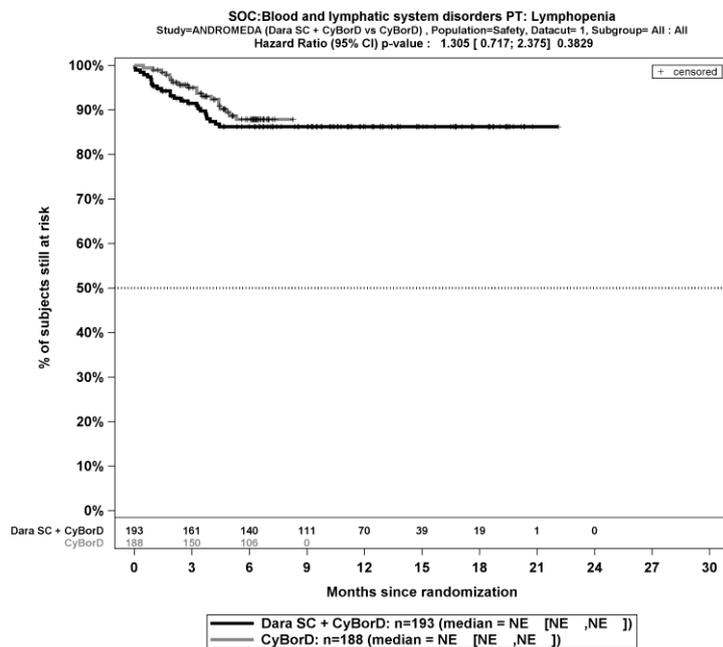


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

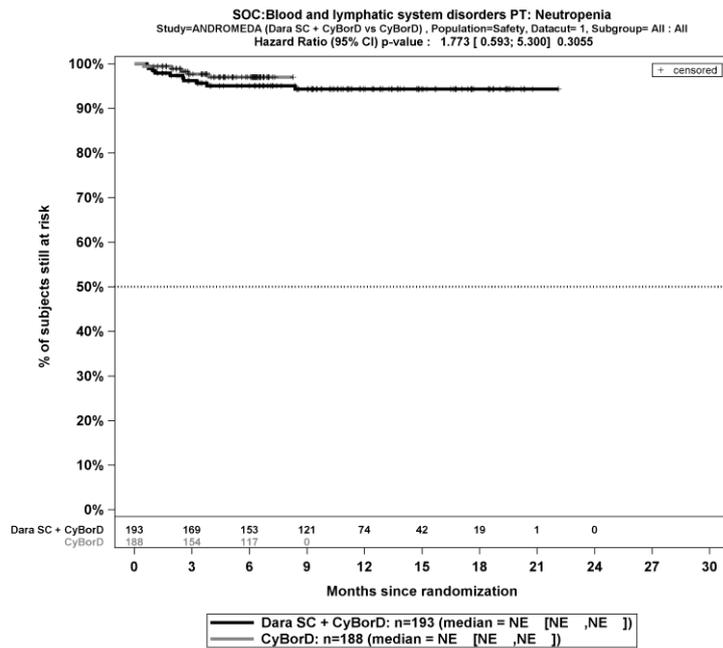
Schwere UE (CTCAE >=3)



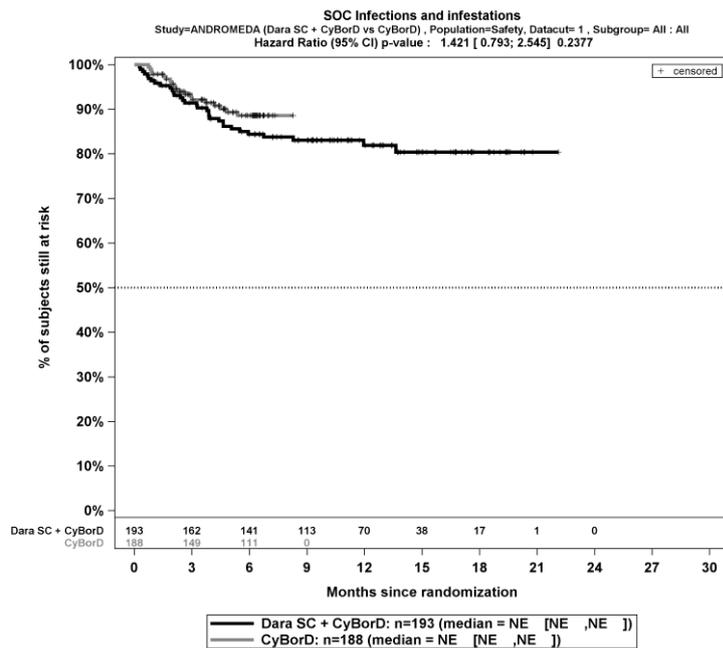
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



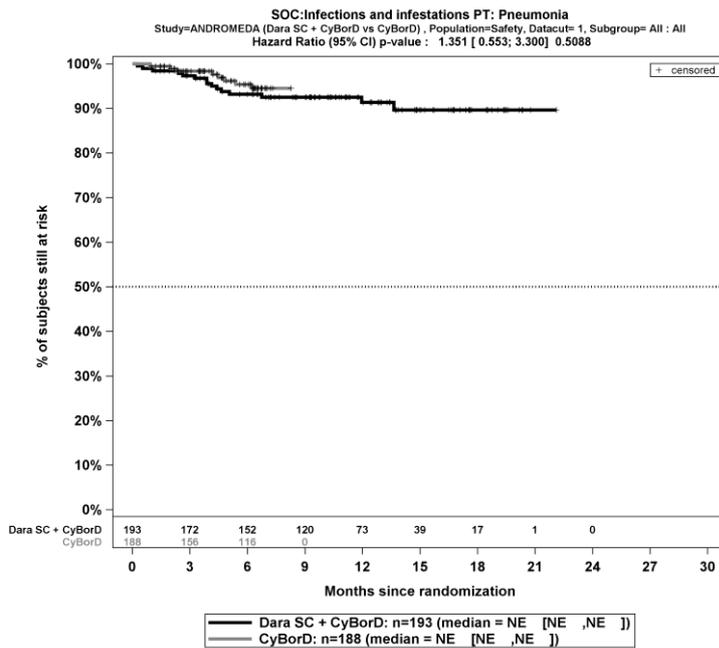
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Lymphopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



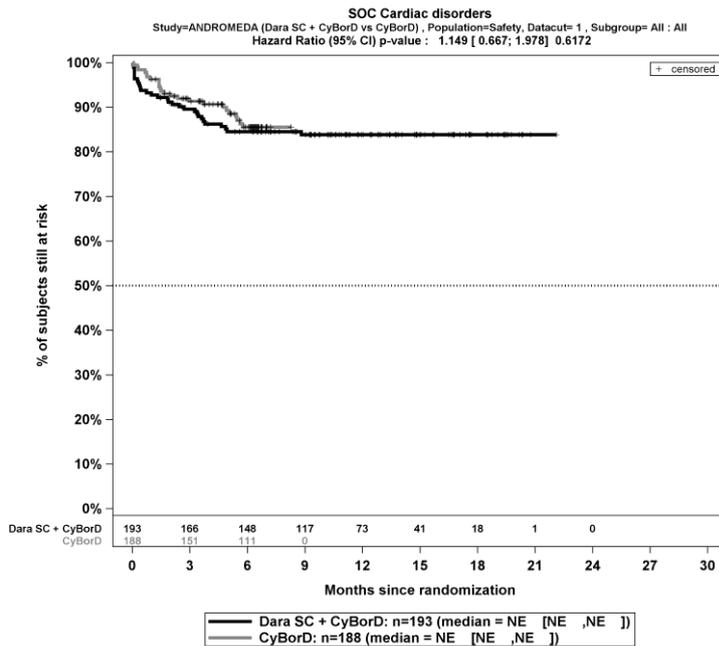
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Neutropenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



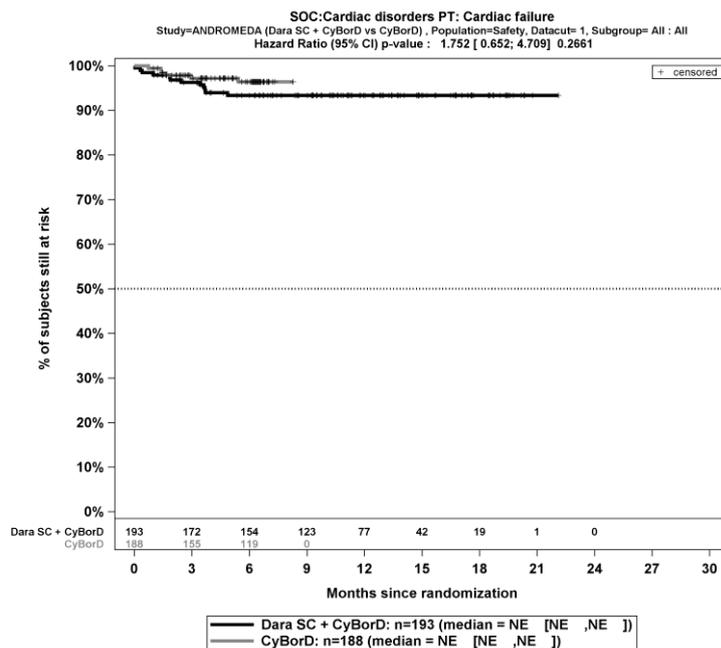
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



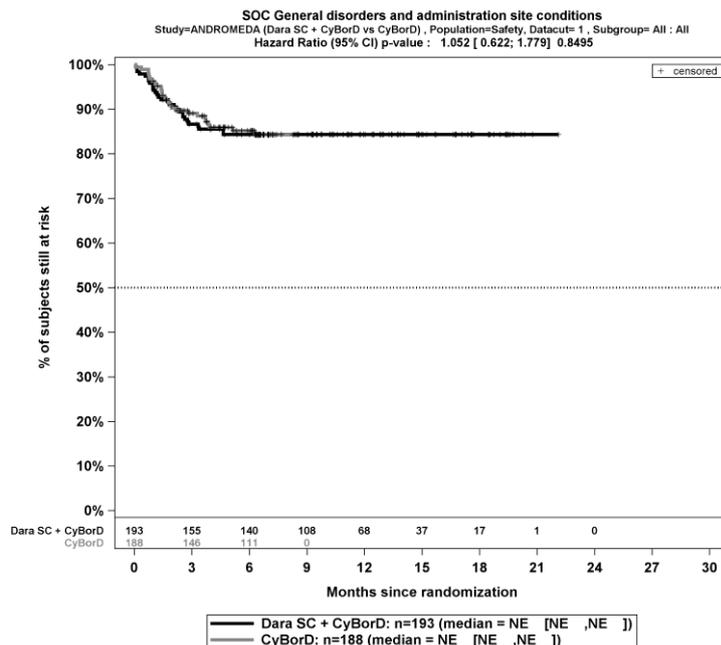
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



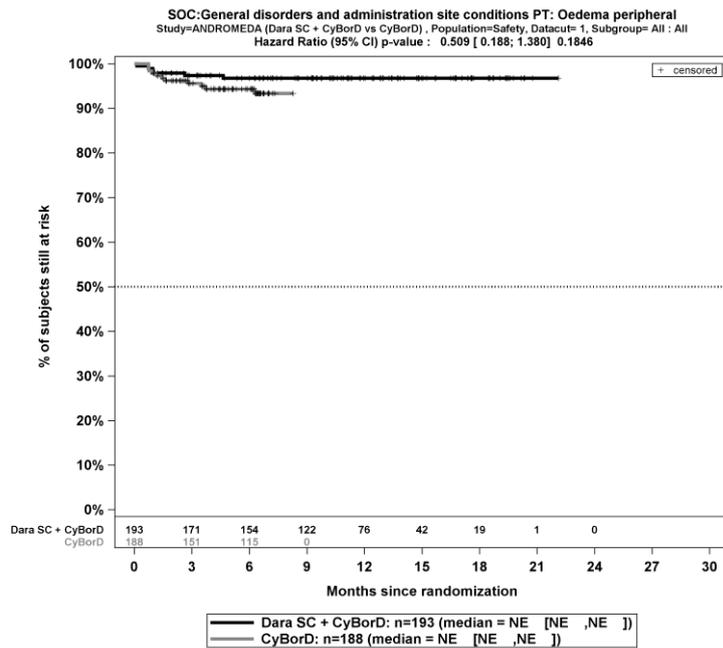
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



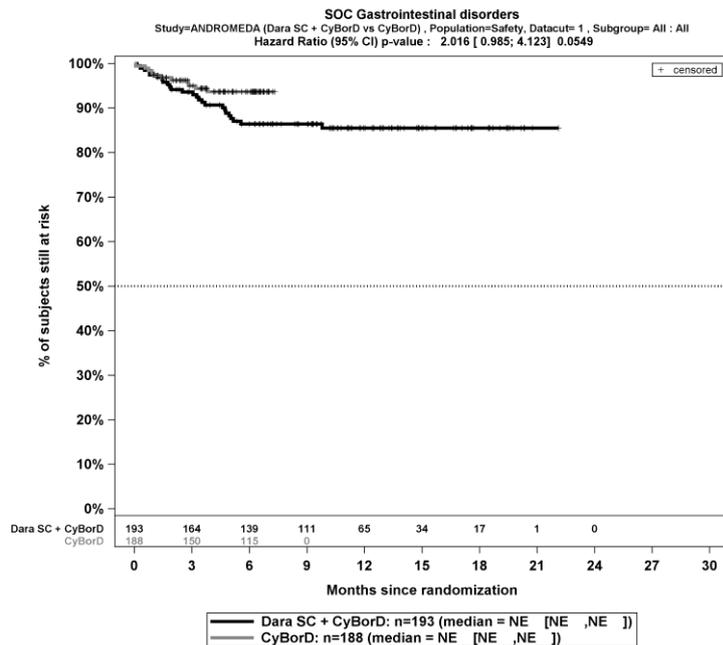
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Herzerkrankungen, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



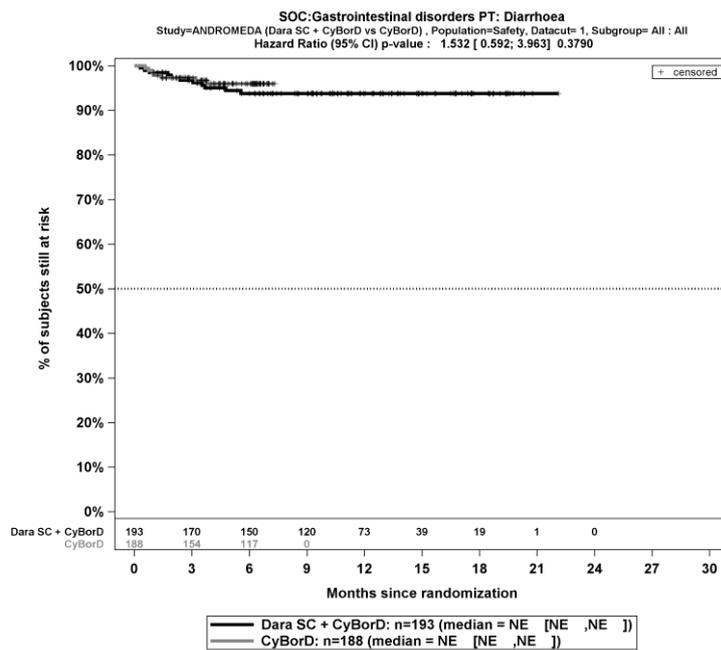
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



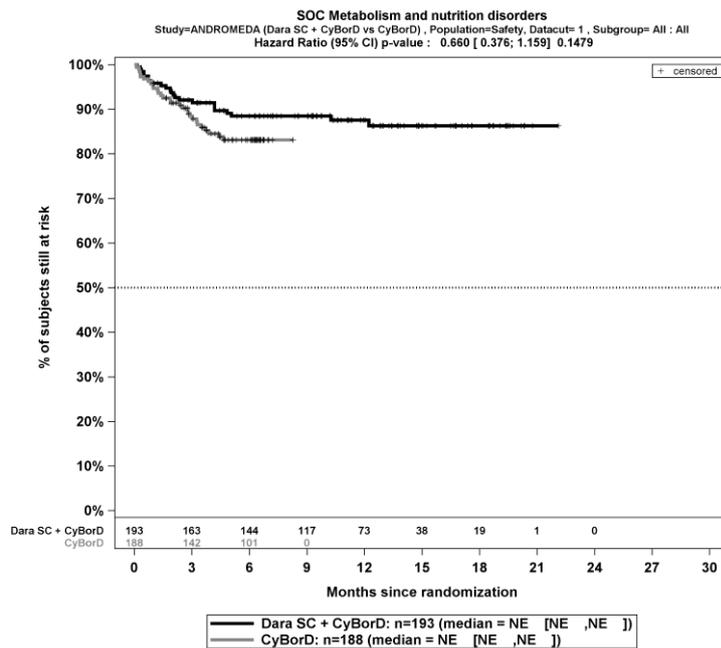
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Ödem peripher, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



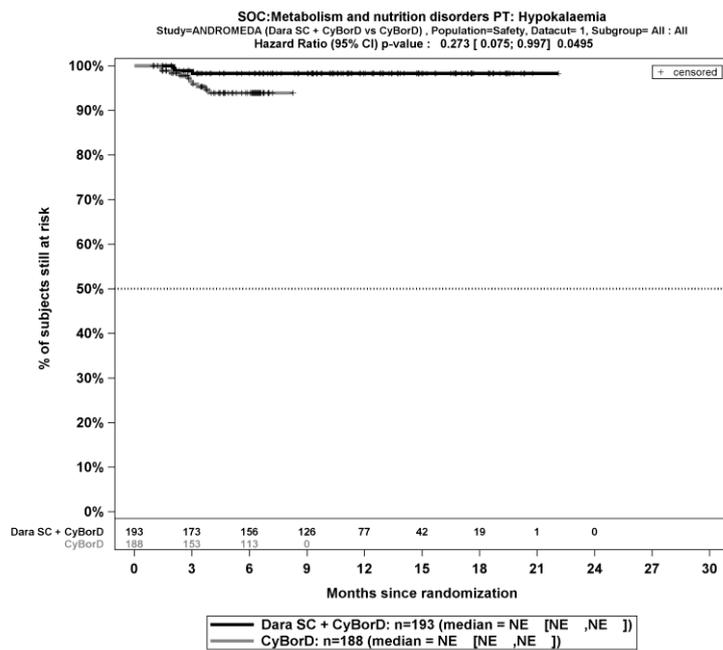
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



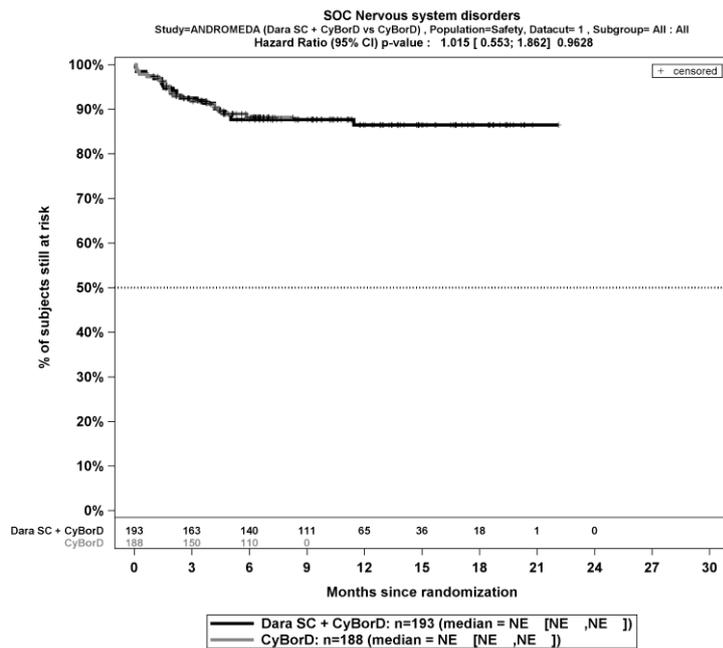
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



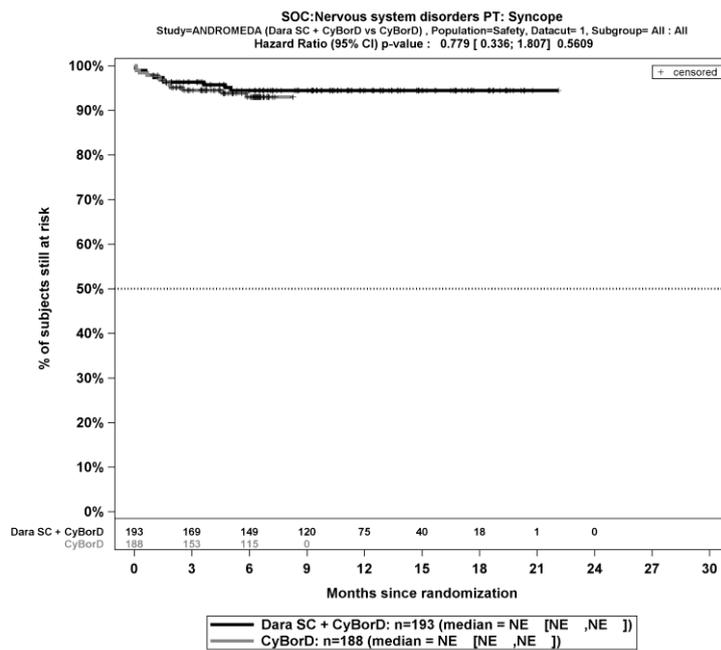
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



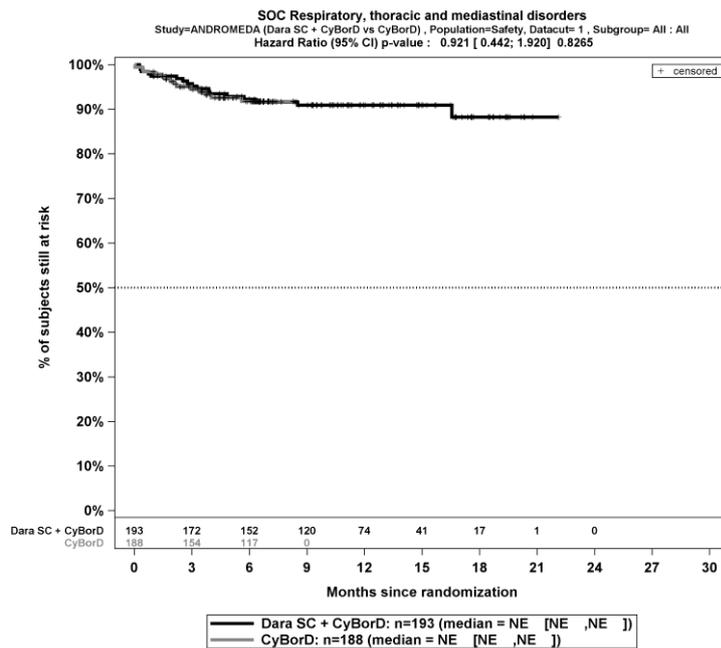
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Hypokaliämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



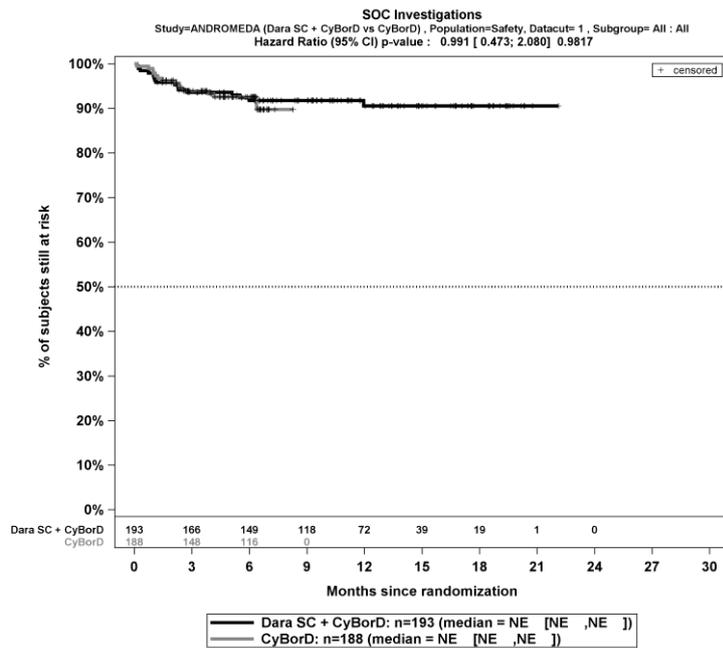
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



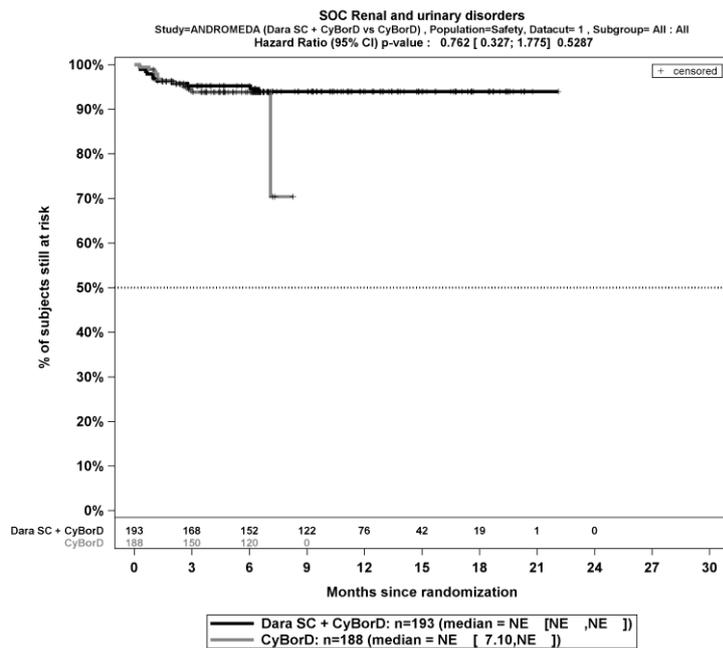
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Synkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



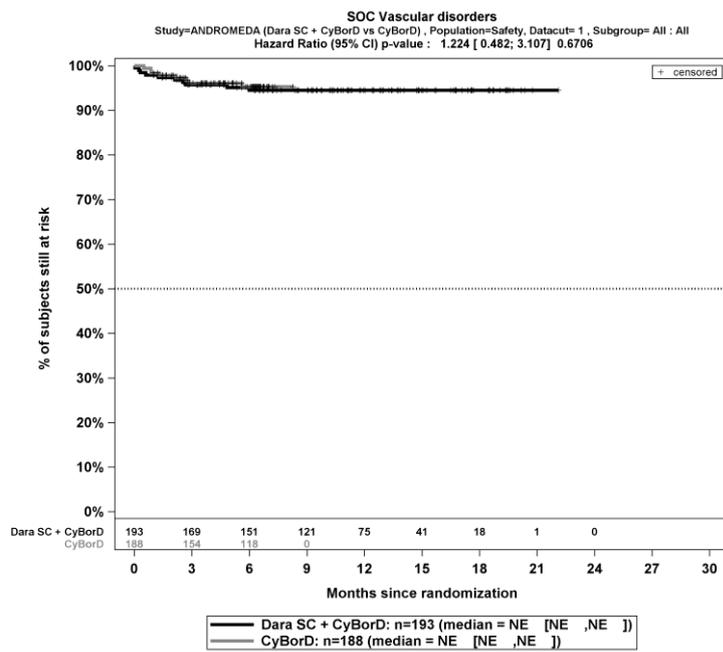
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

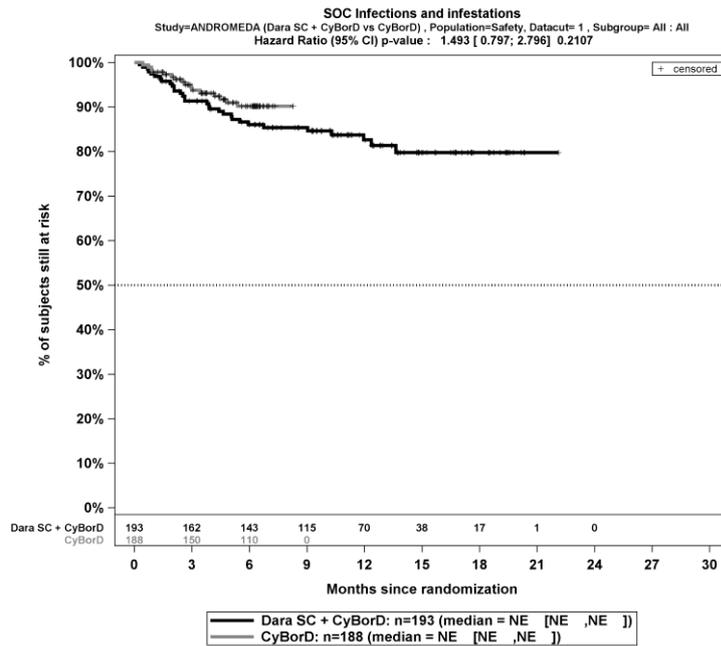


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

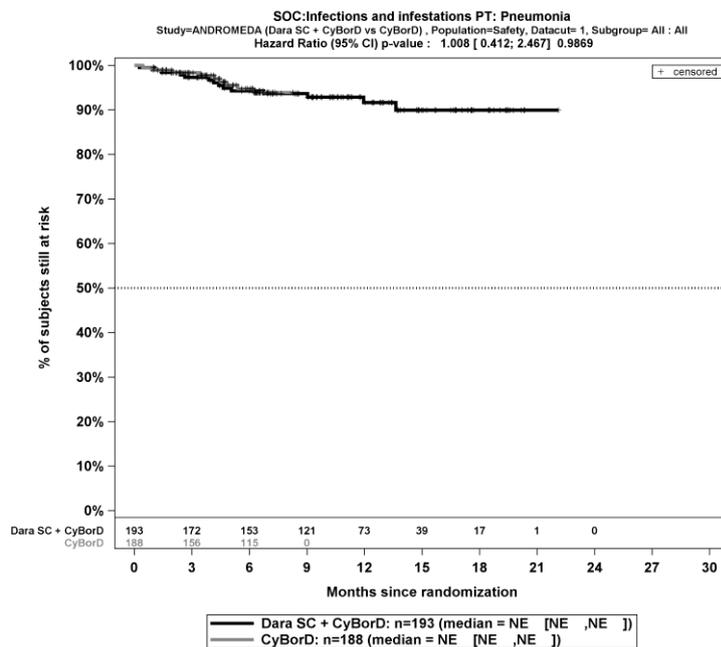


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE>=3)* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

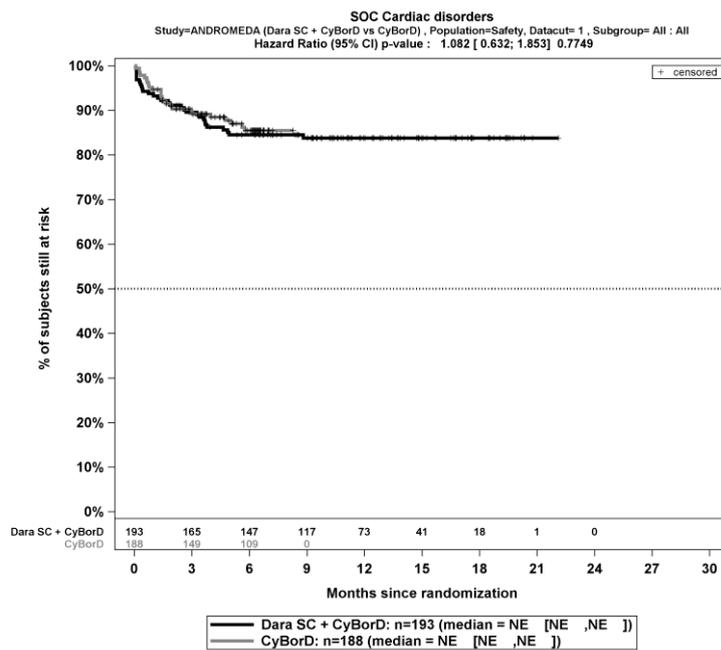
Schwerwiegende UE



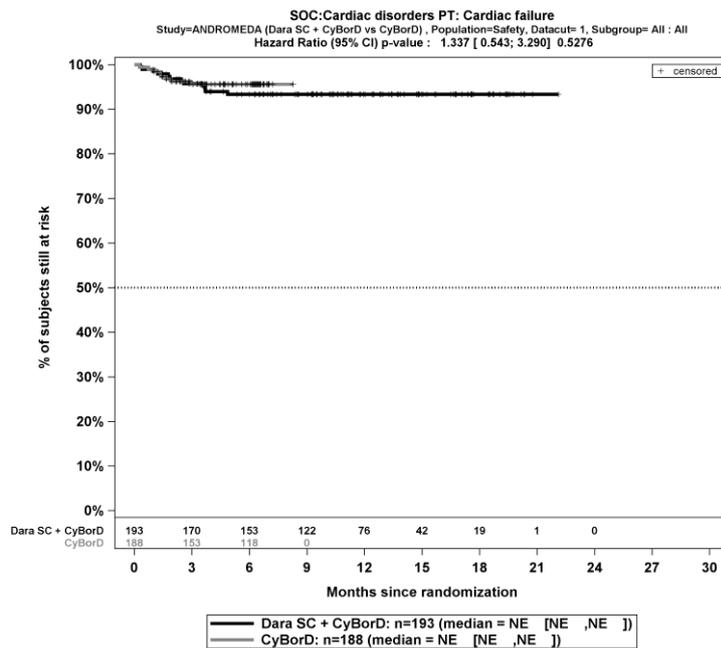
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



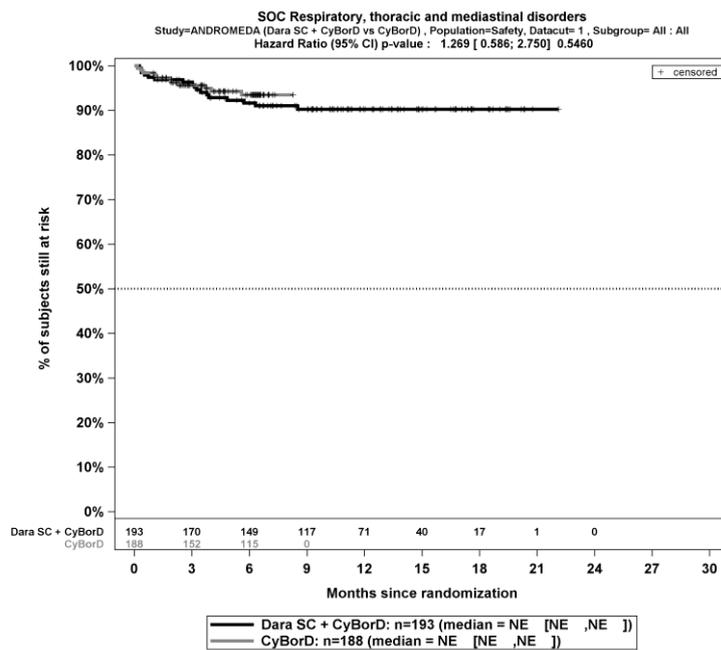
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



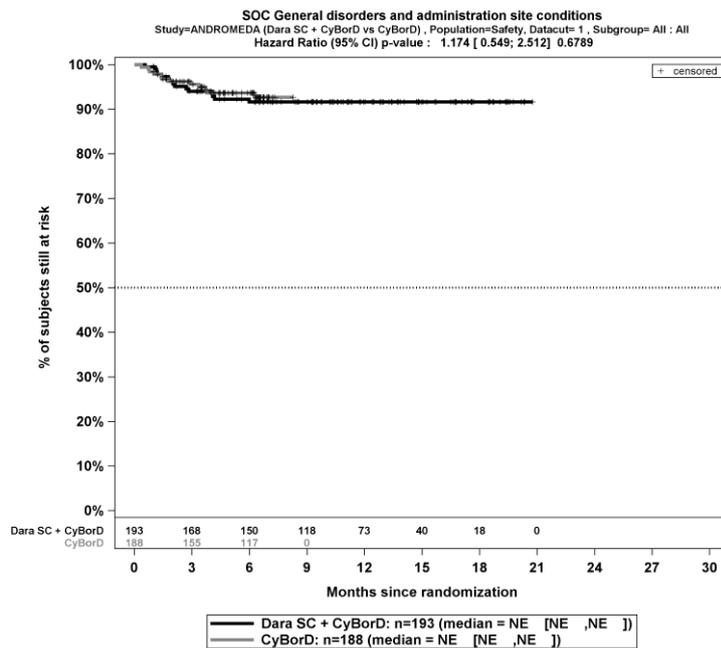
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



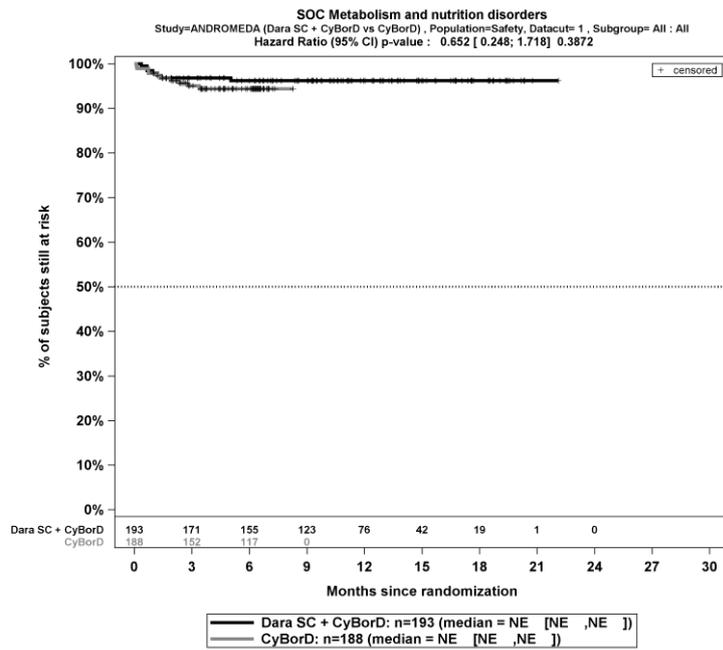
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Herzerkrankungen, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

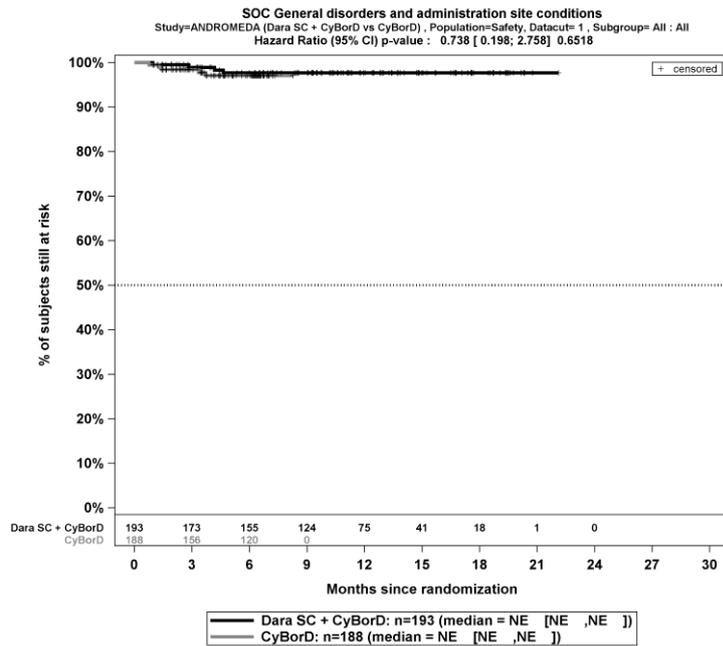


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

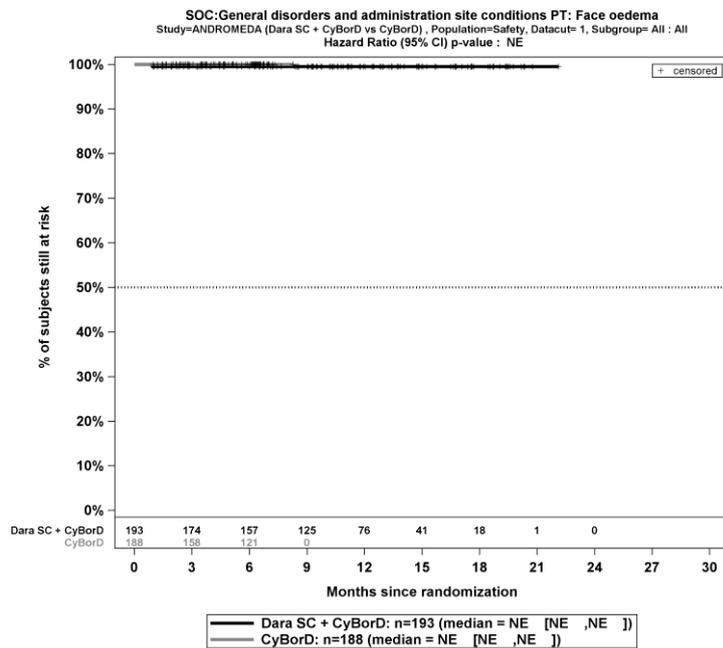


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

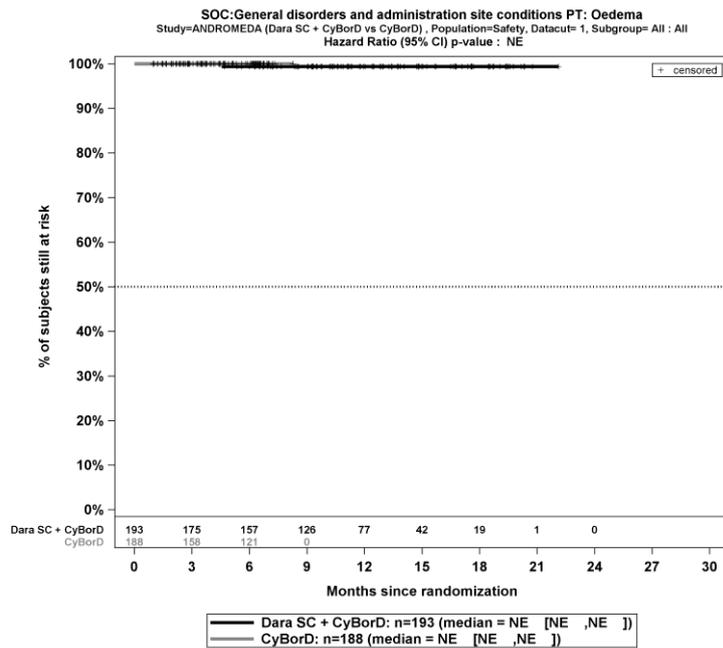
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)



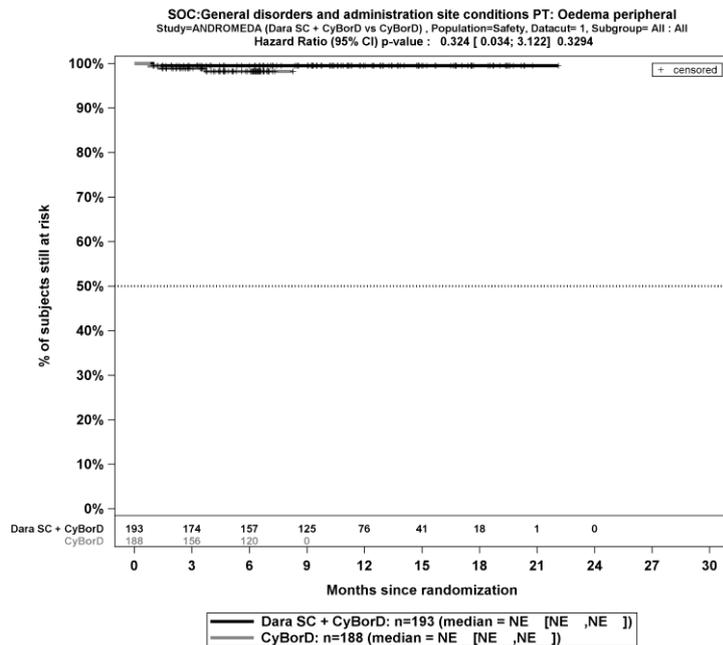
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



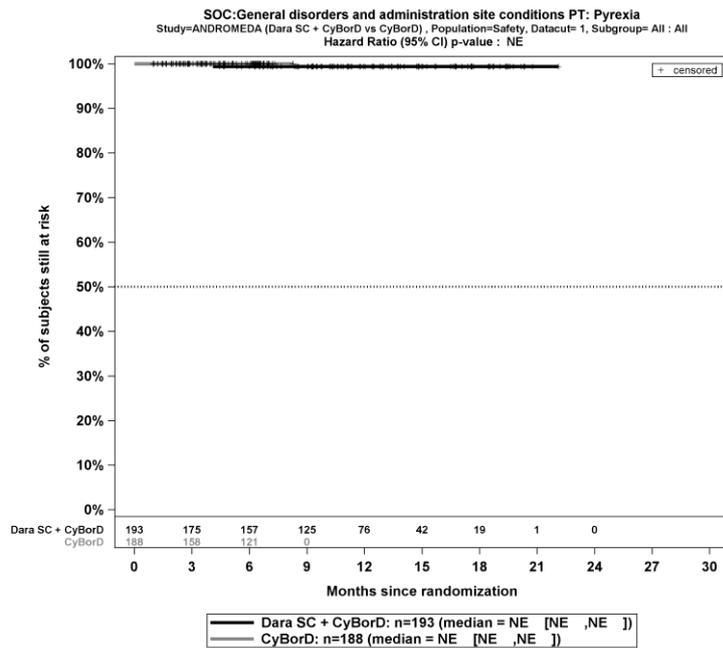
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Gesichtssödem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



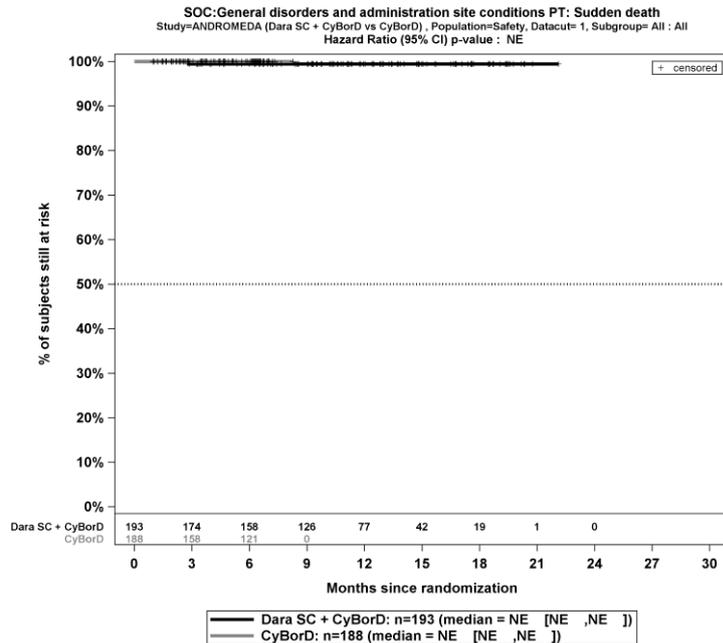
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Ödem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



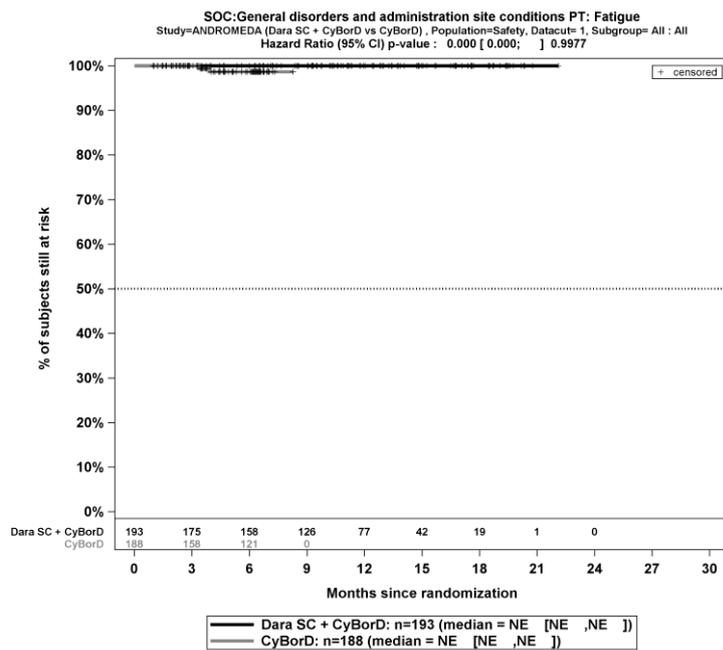
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Ödem peripher, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



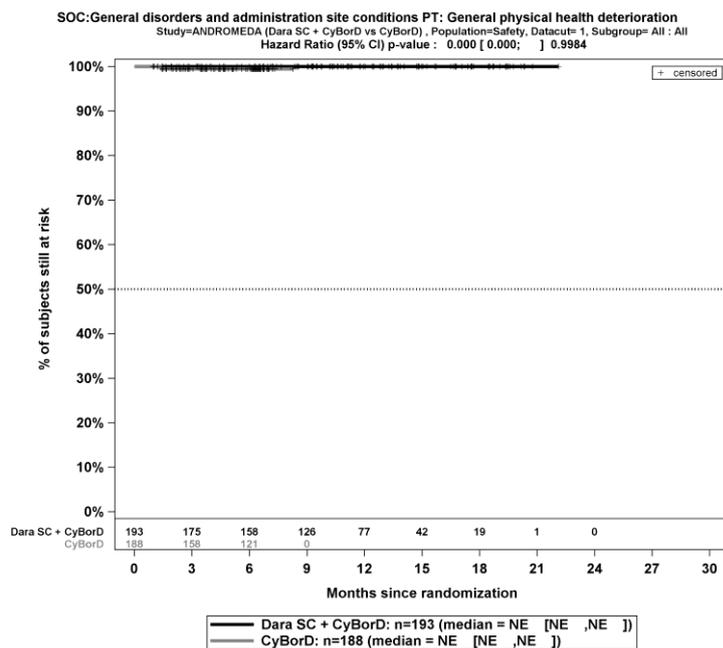
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Fieber, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



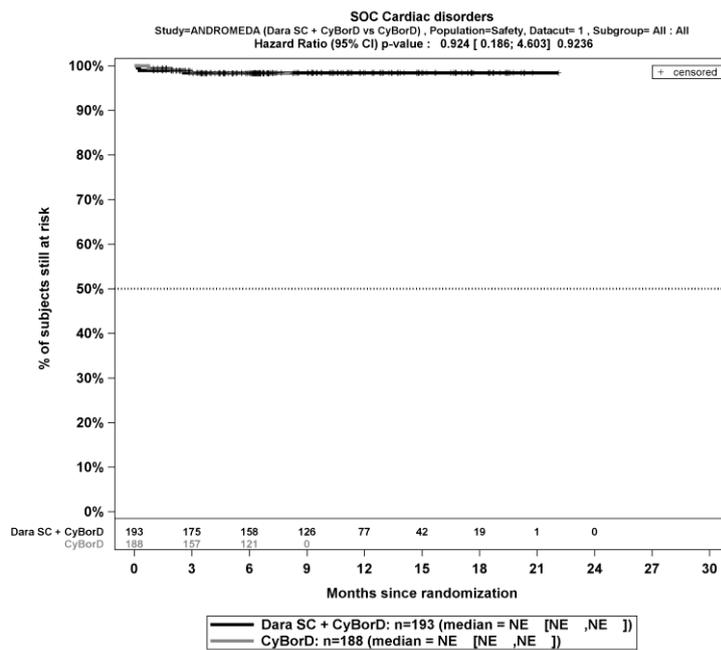
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Plötzlicher Tod, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



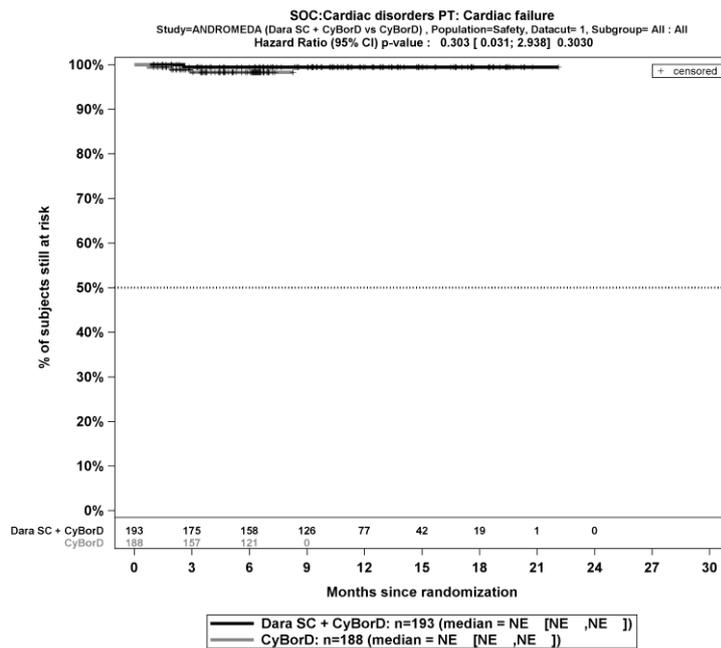
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Ermüdung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



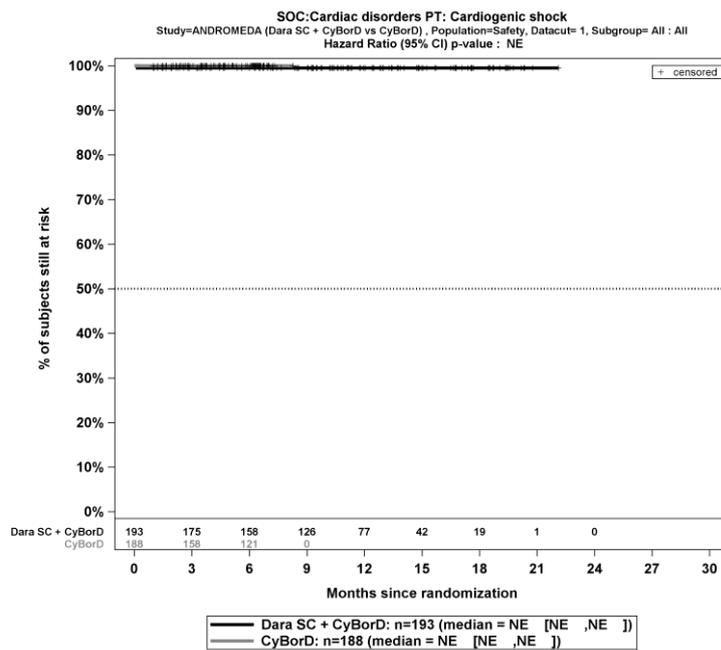
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



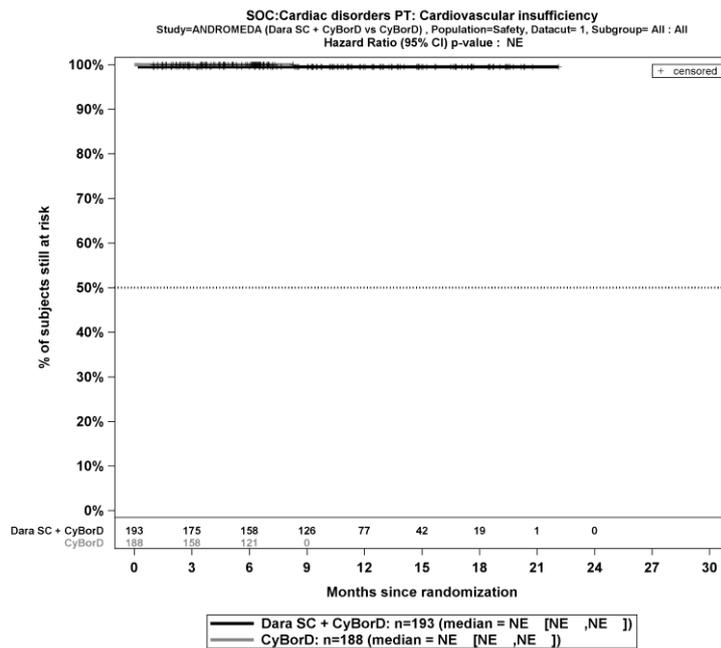
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



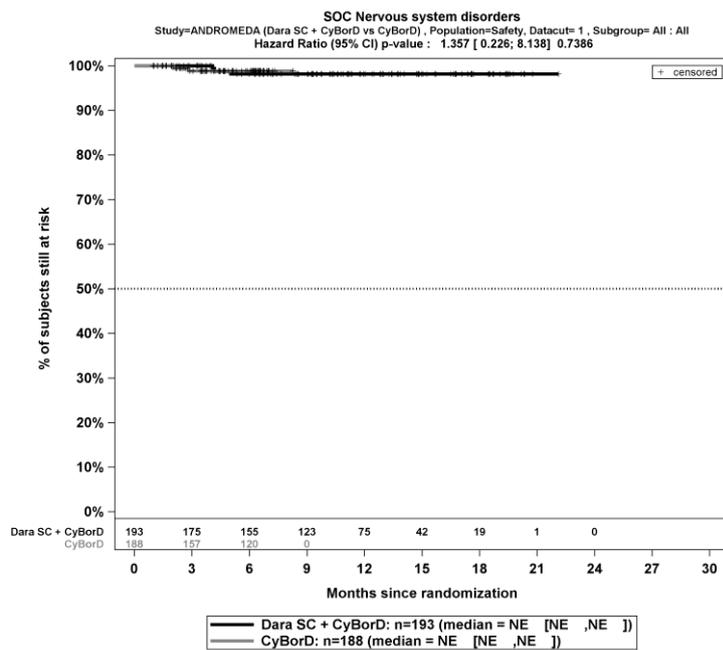
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Herzerkrankungen, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



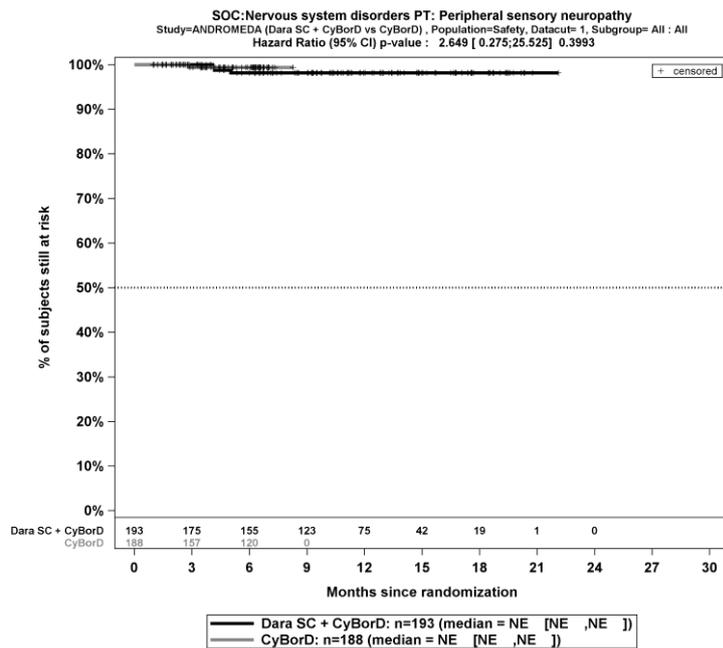
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Herzerkrankungen, PT Kardiogener Schock, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



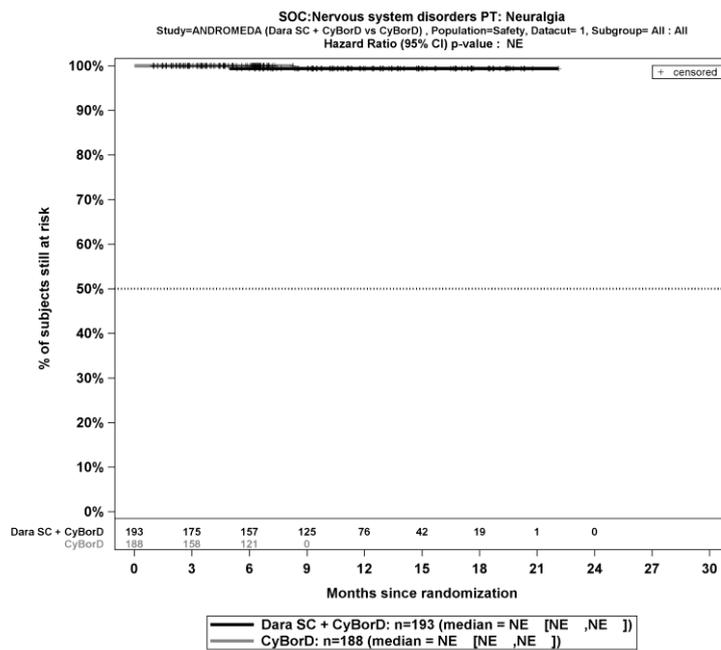
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Herzerkrankungen, PT Kardiovaskuläre Insuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



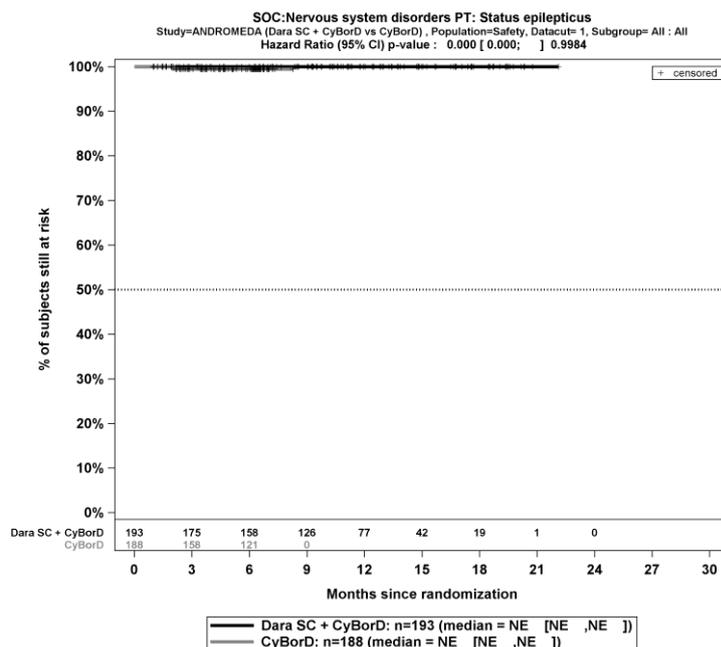
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



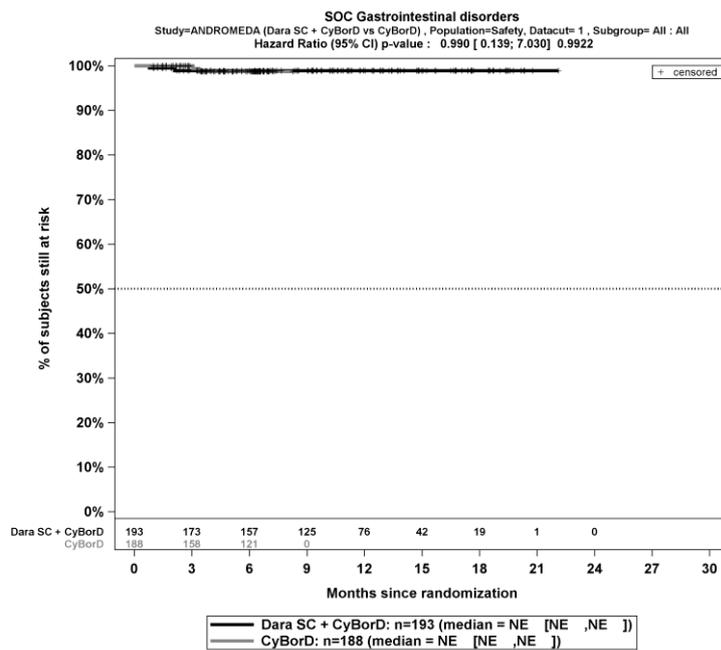
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



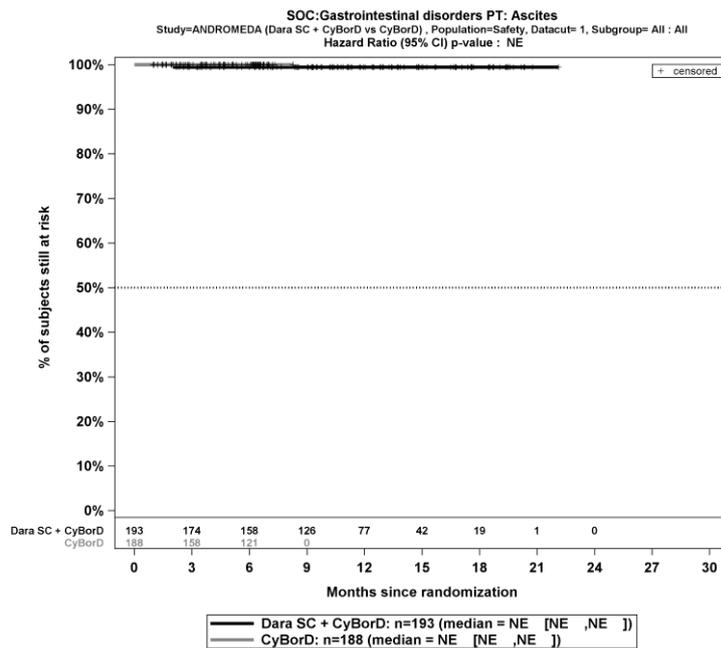
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Neuralgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



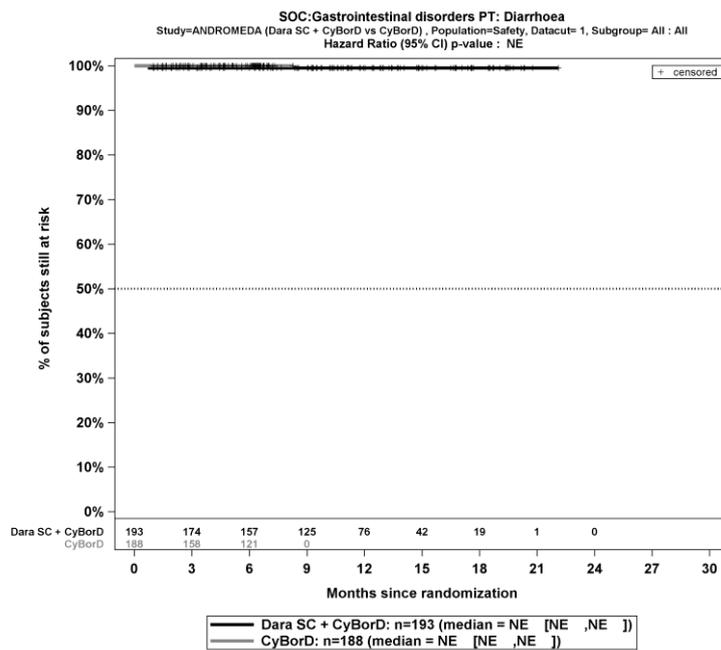
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Status epilepticus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



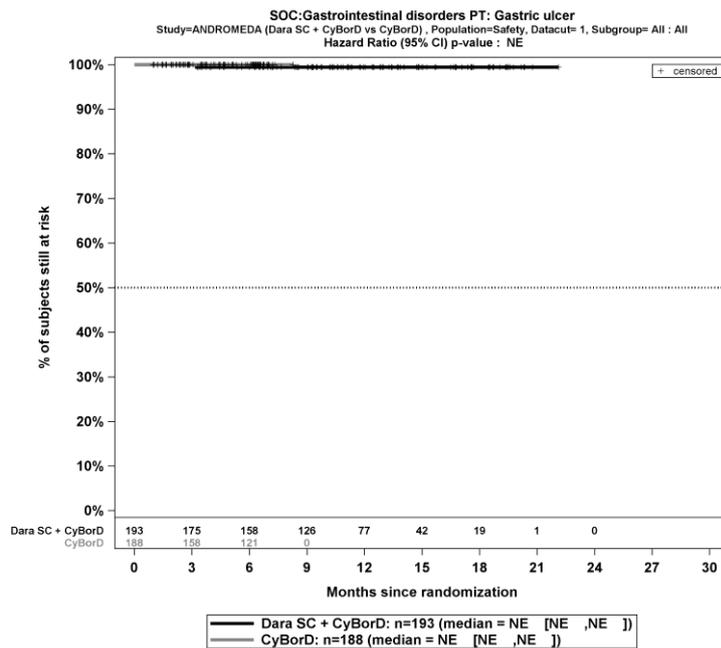
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



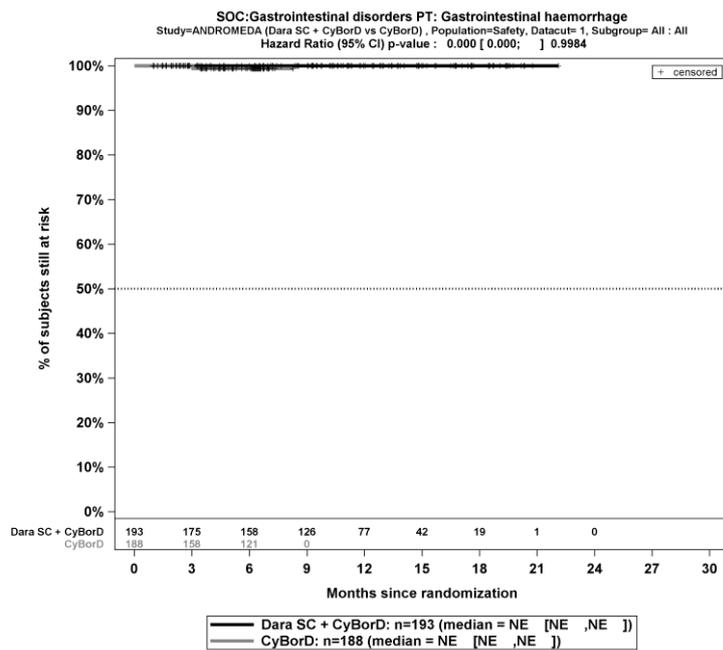
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Ascites, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



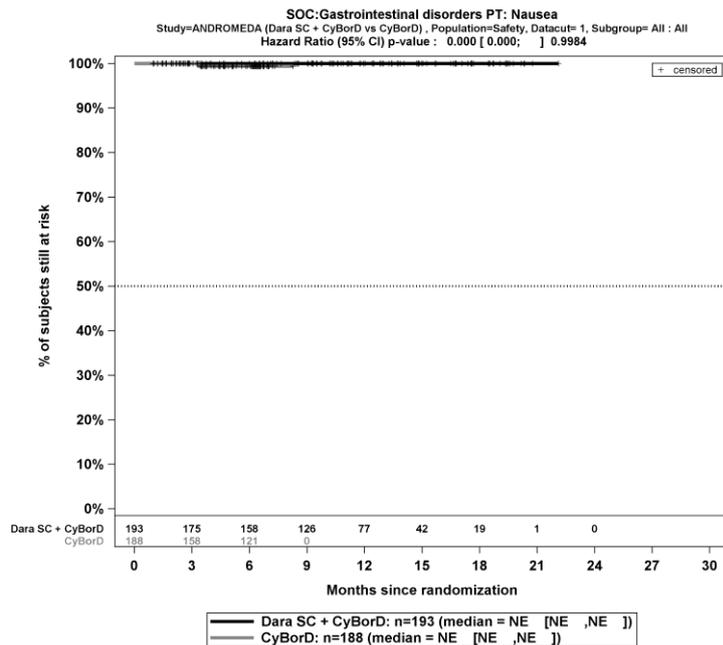
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



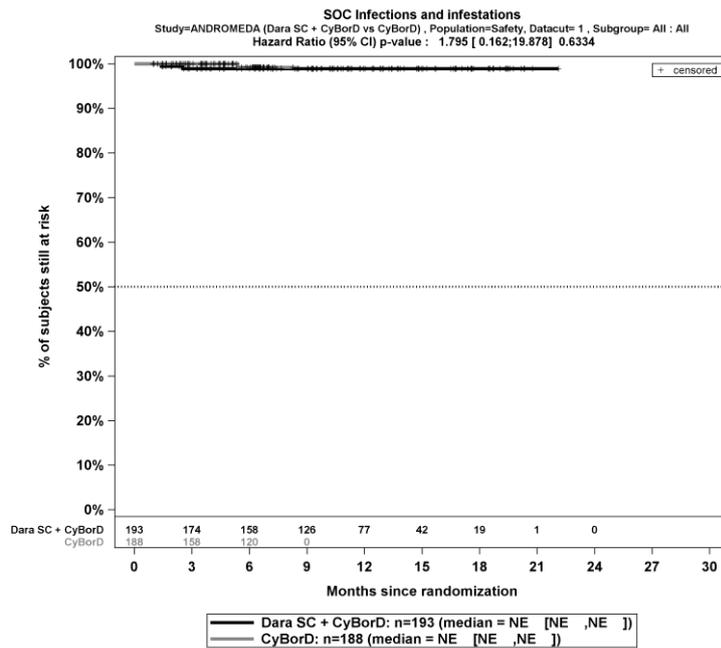
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Magengeschwür, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



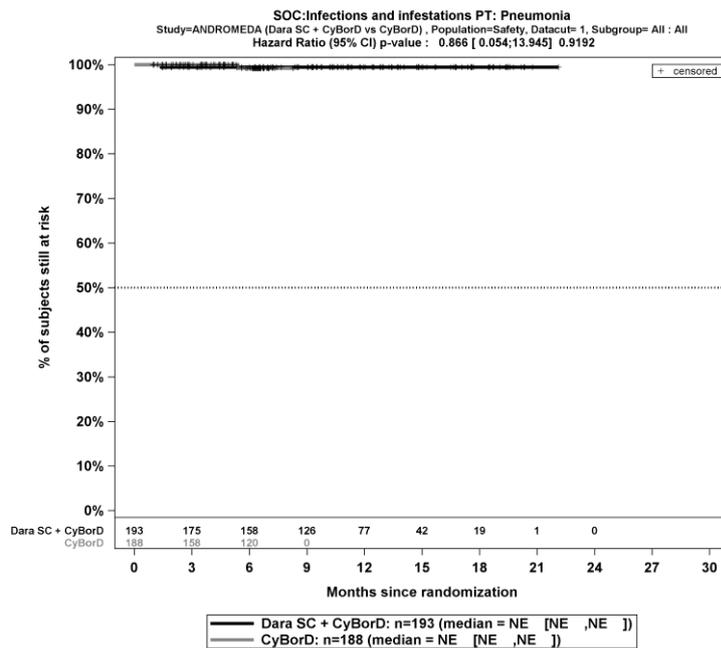
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



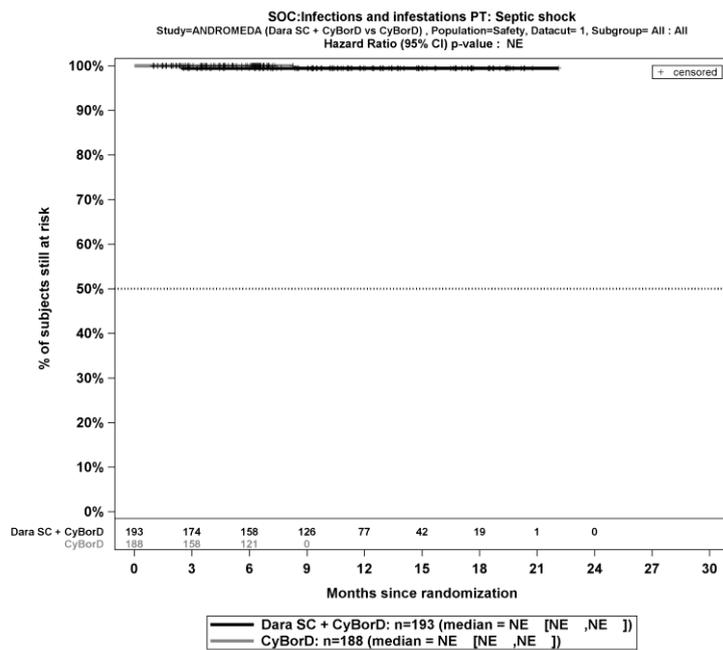
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Übelkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



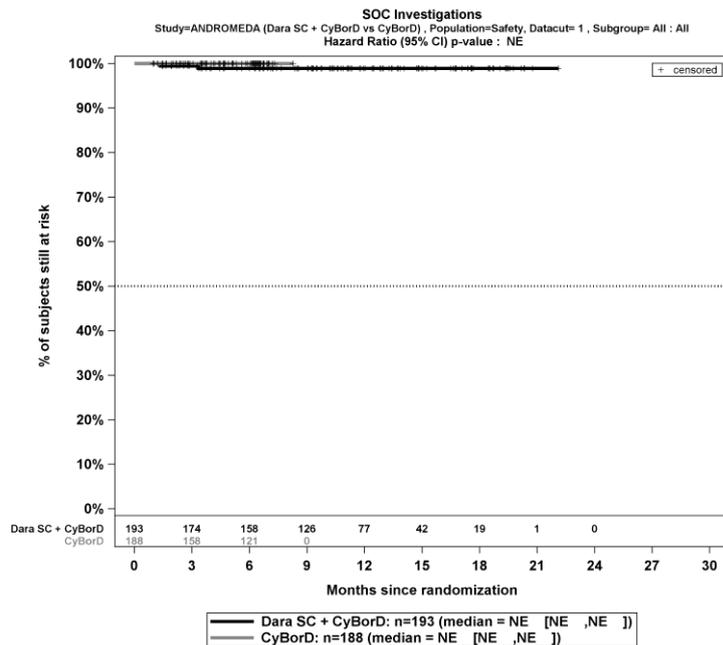
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



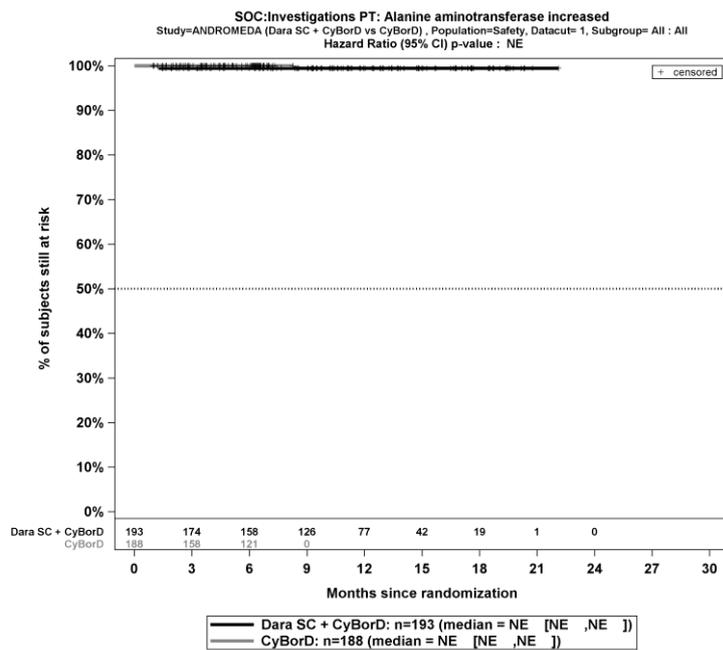
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



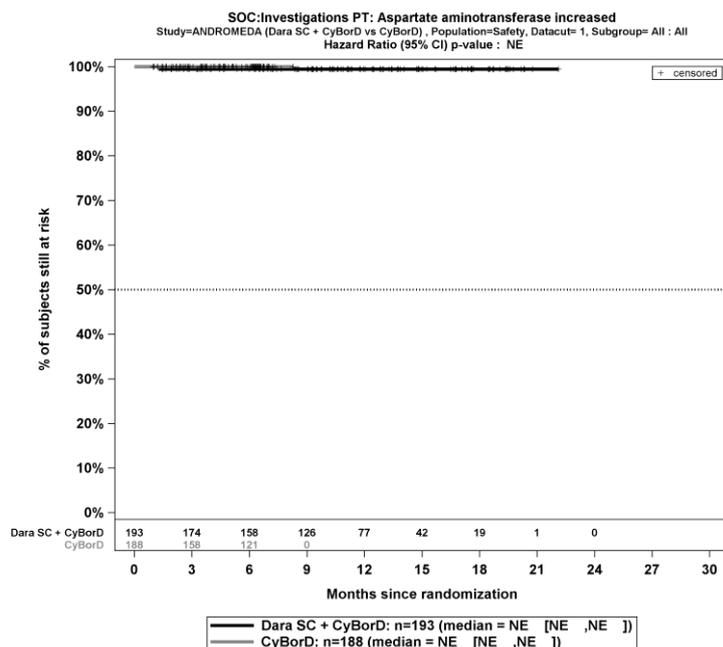
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Septischer Schock, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



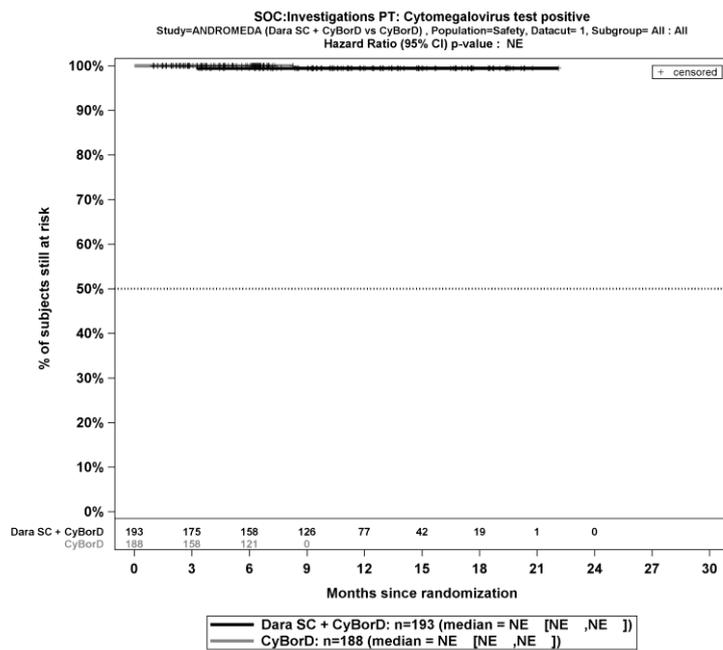
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



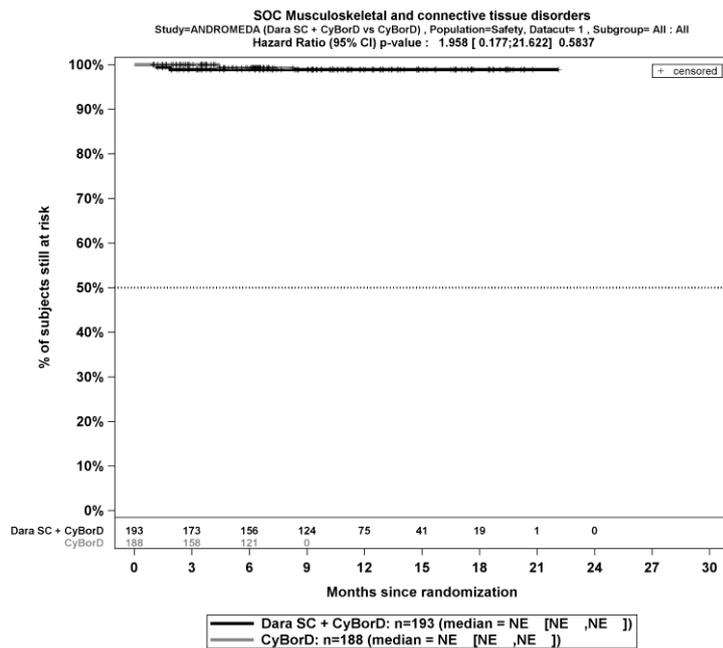
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Untersuchungen, PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



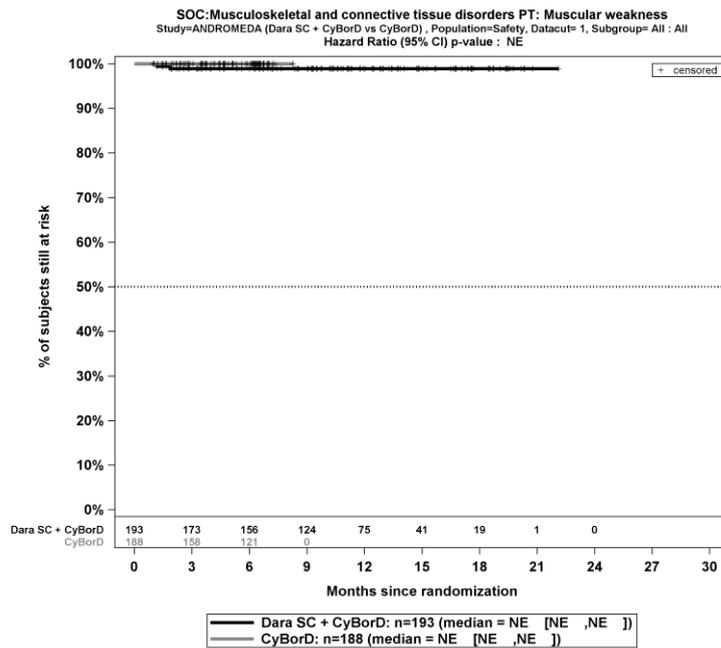
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Untersuchungen, PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



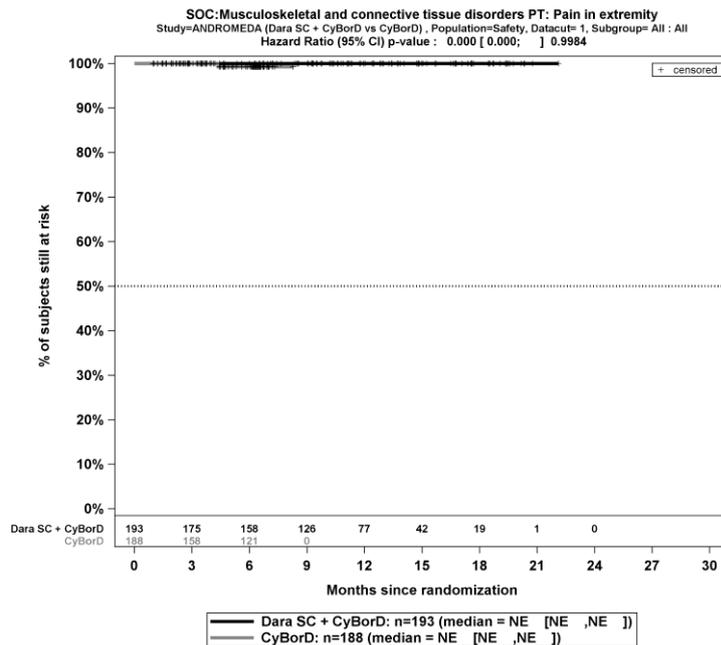
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Untersuchungen, PT Zytomegalie-Virustest positiv, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



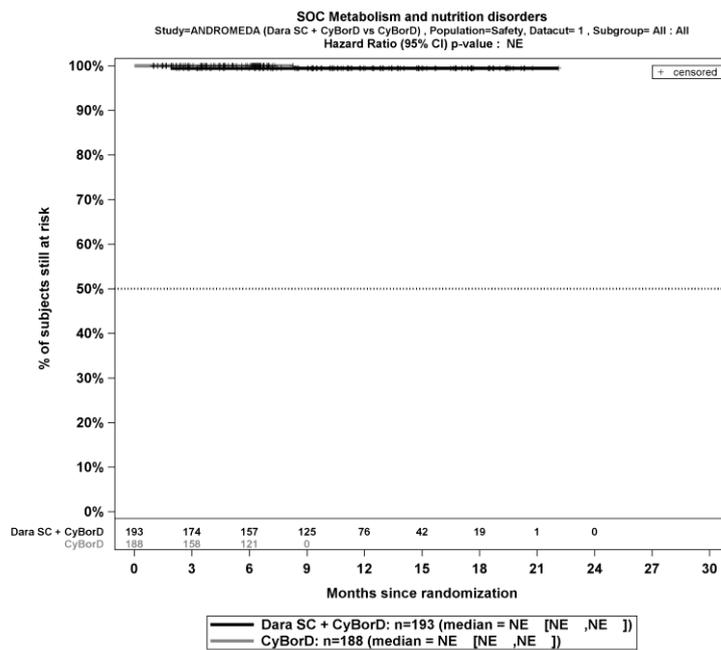
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



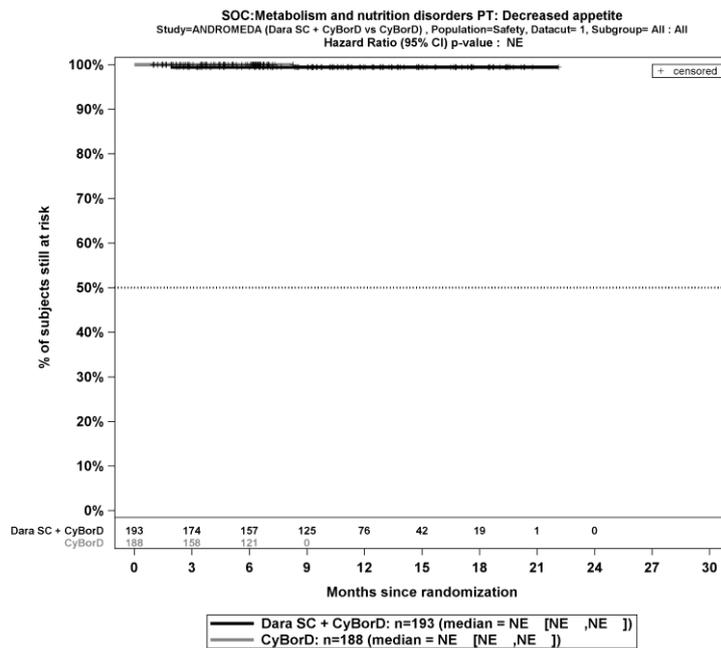
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



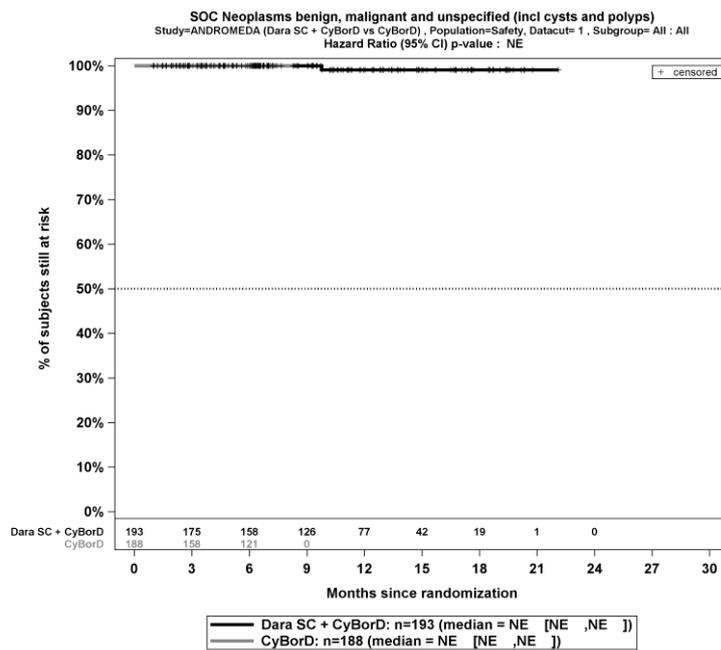
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



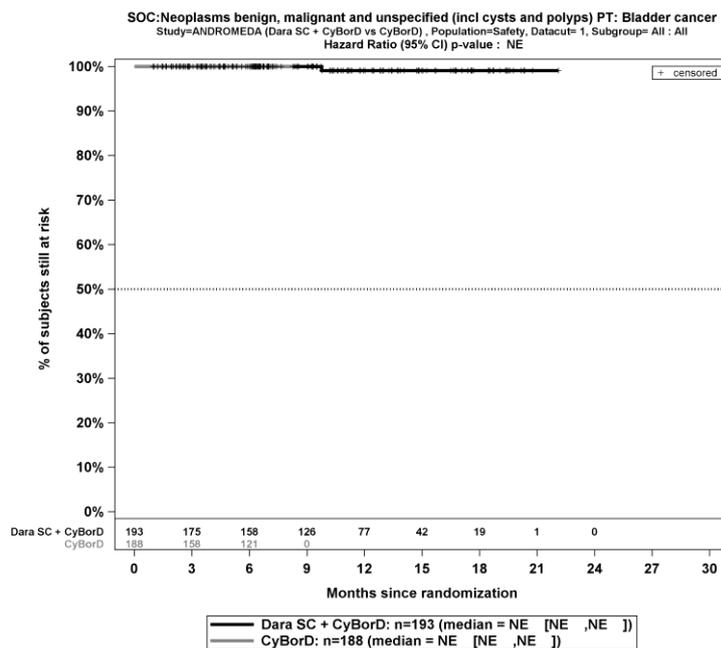
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



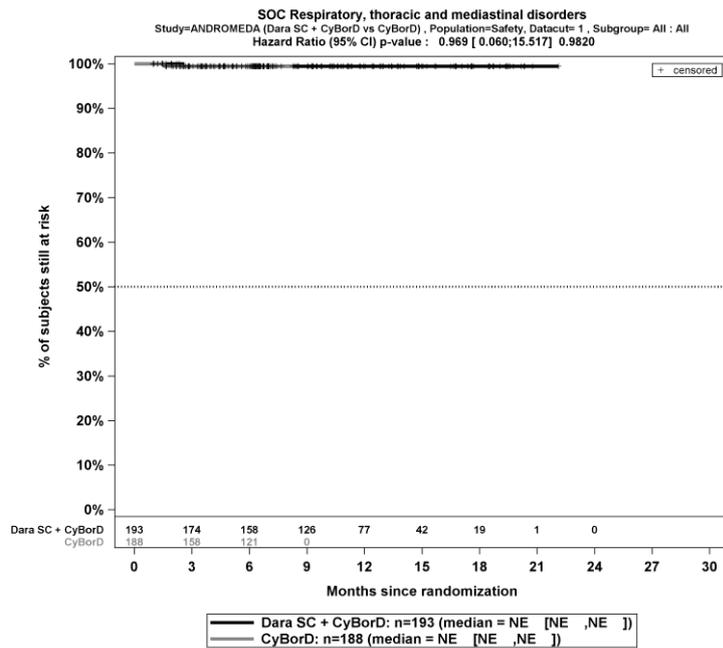
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Appetit vermindert, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



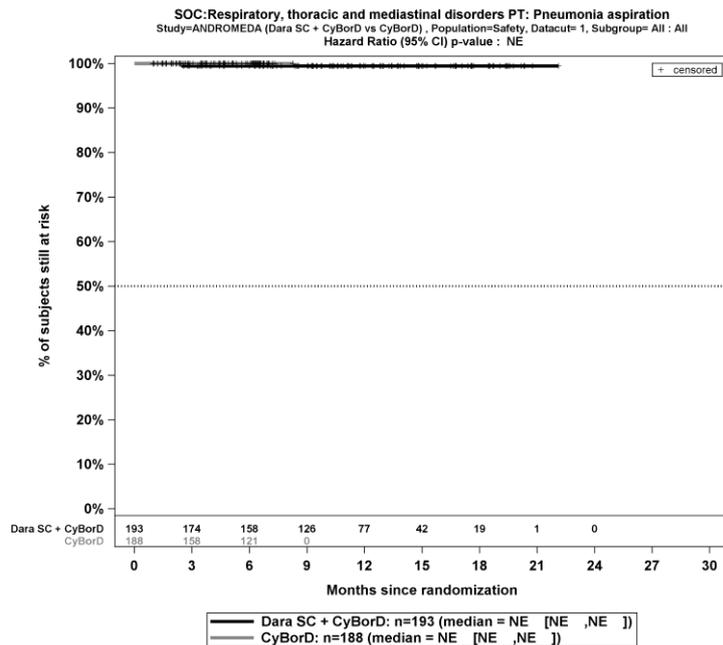
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



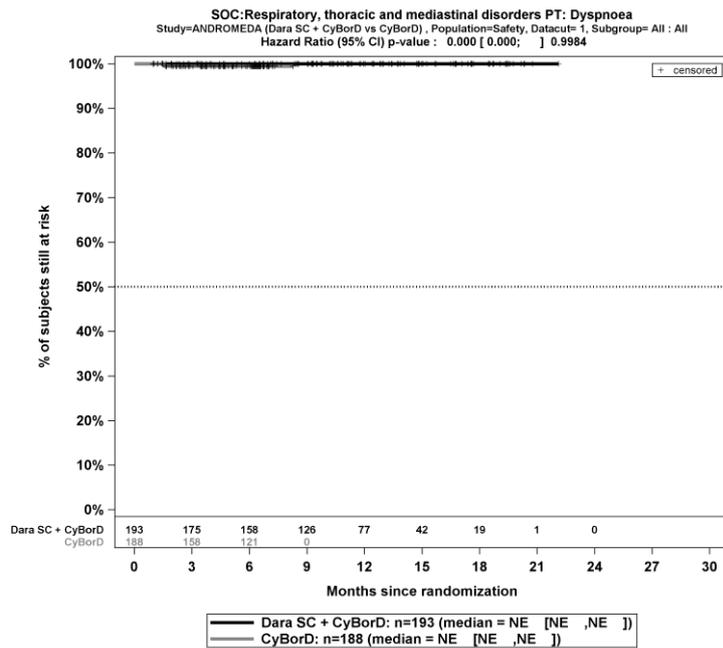
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT Blasenkrebs, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



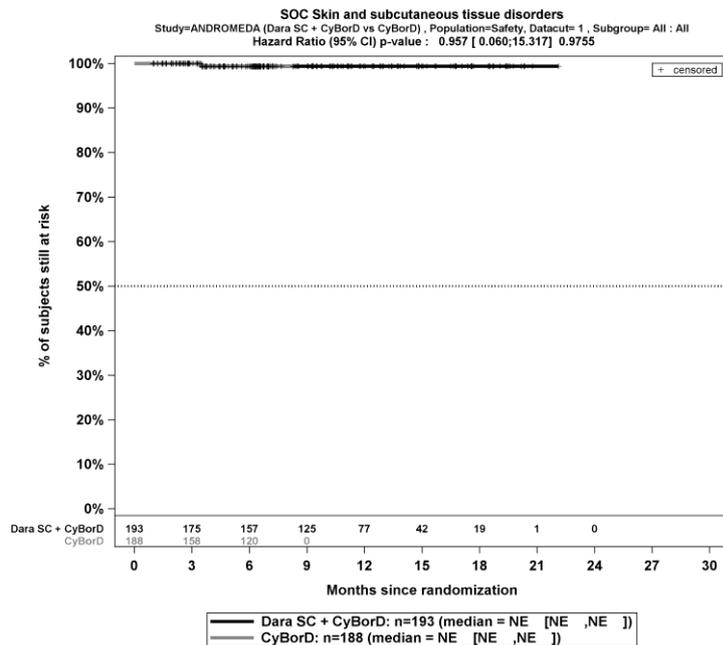
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



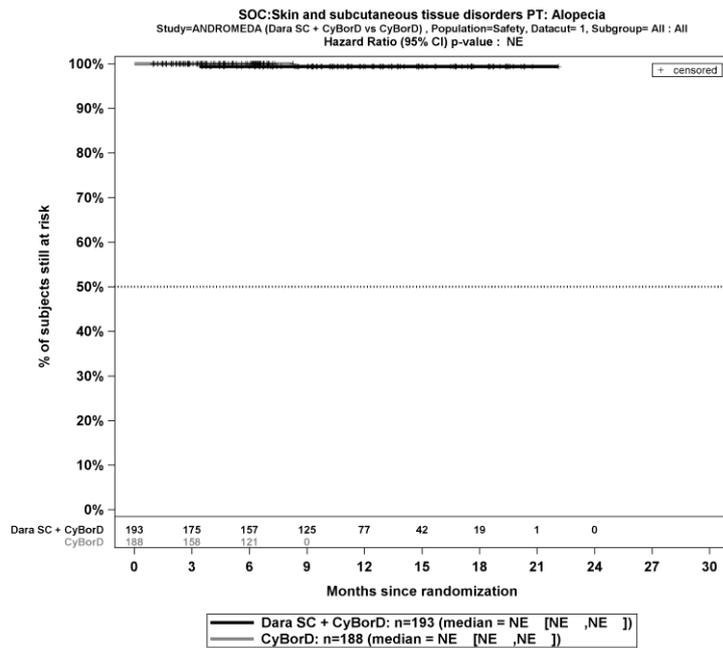
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum, PT Aspirationspneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



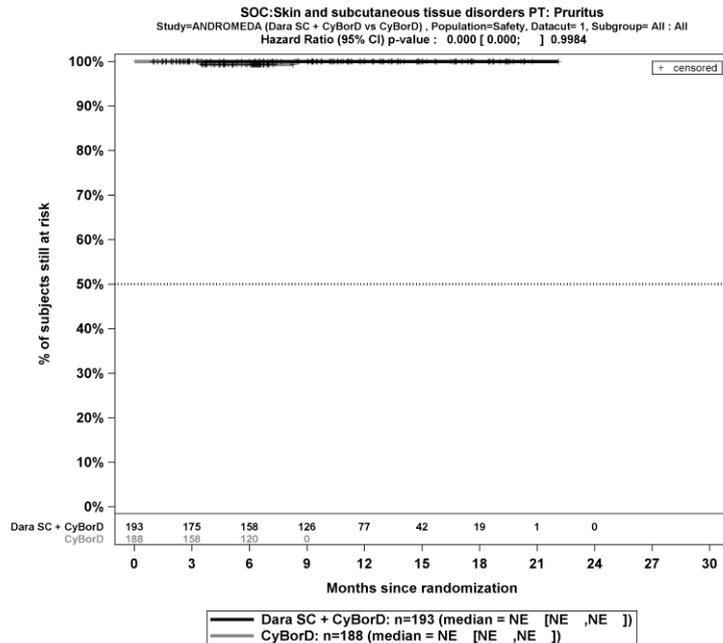
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Dyspnoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



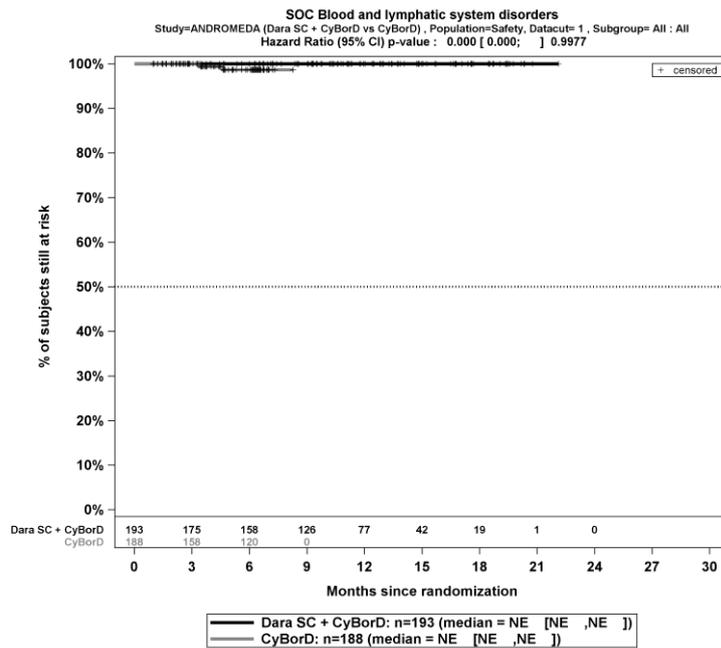
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



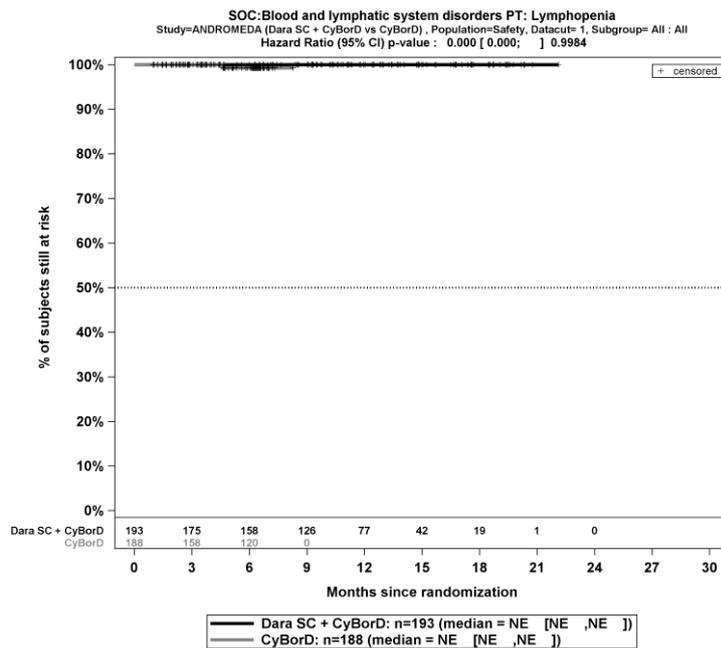
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Alopezie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



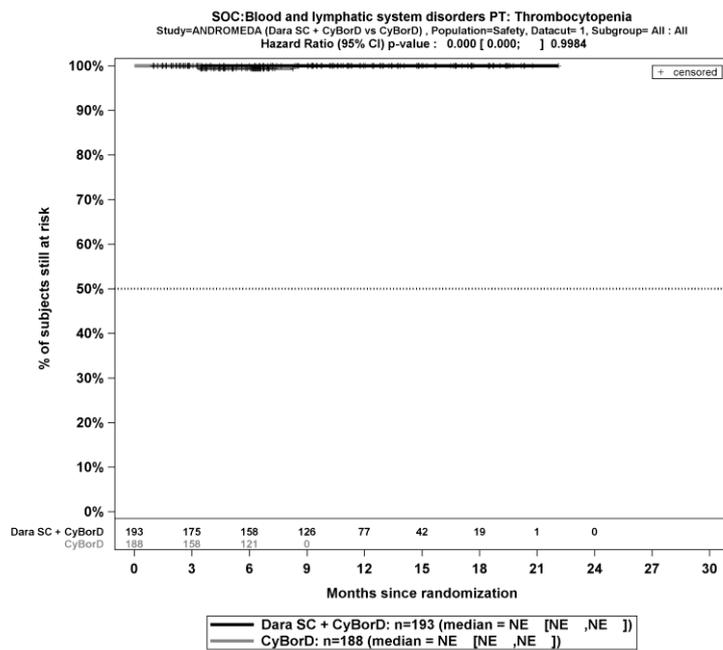
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Pruritus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



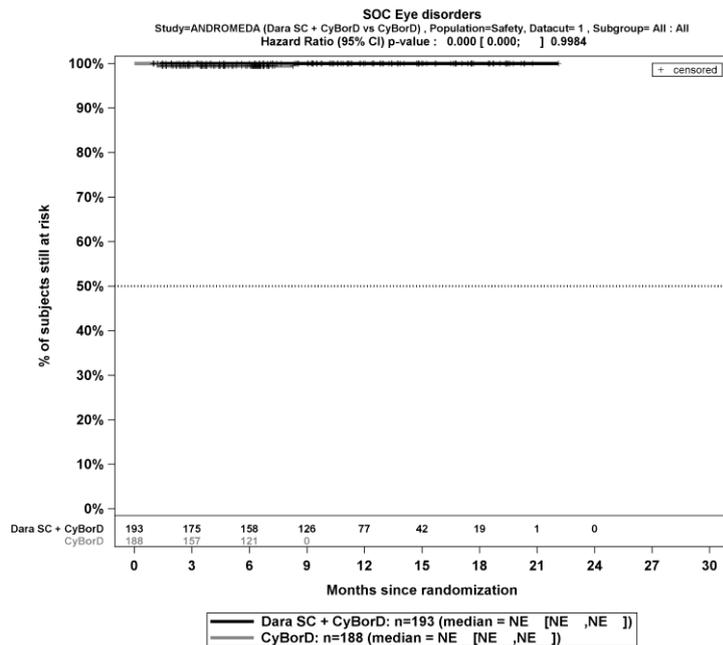
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



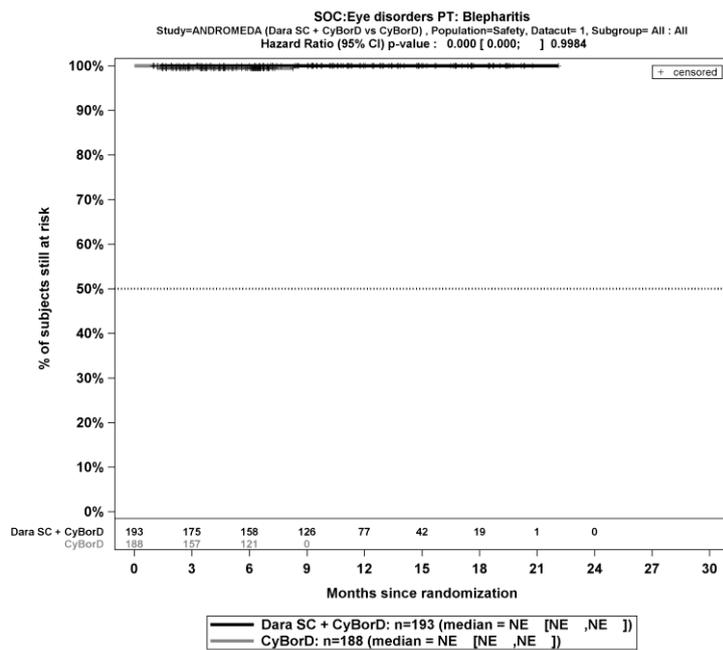
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Lymphopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



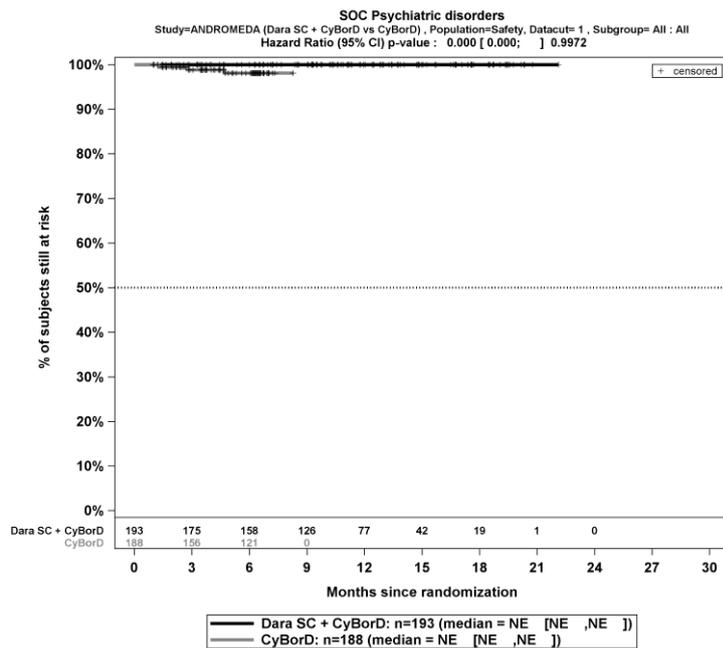
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



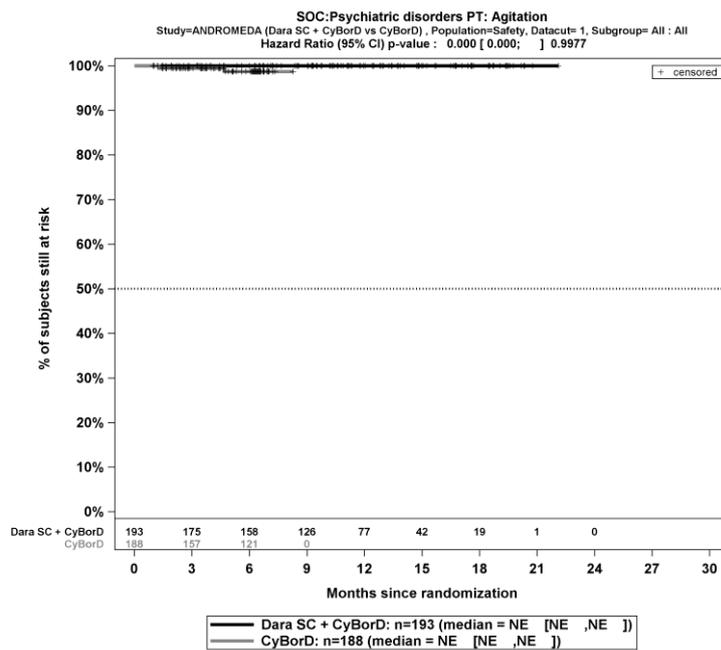
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



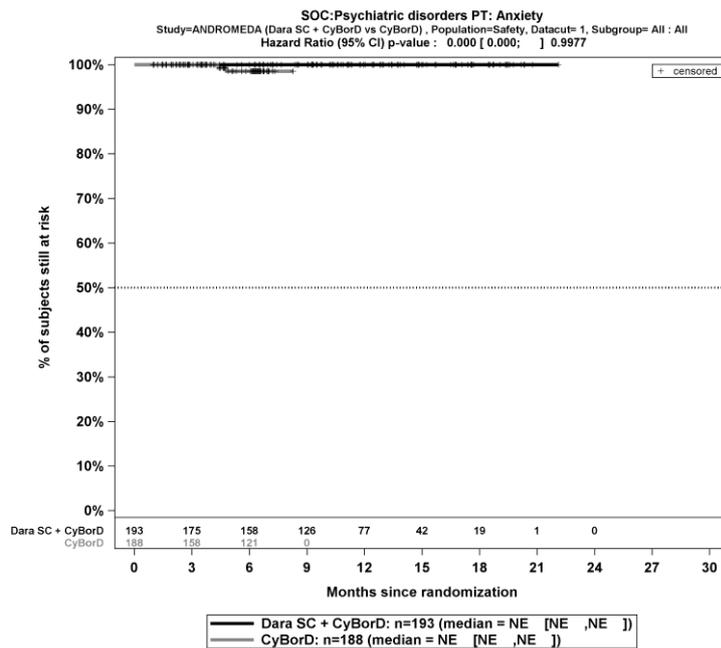
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Augenerkrankungen, PT Blepharitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



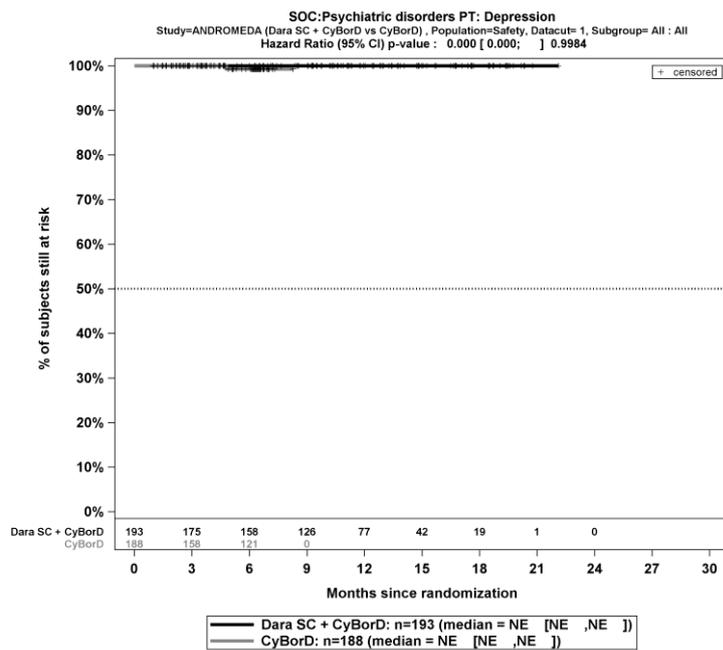
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



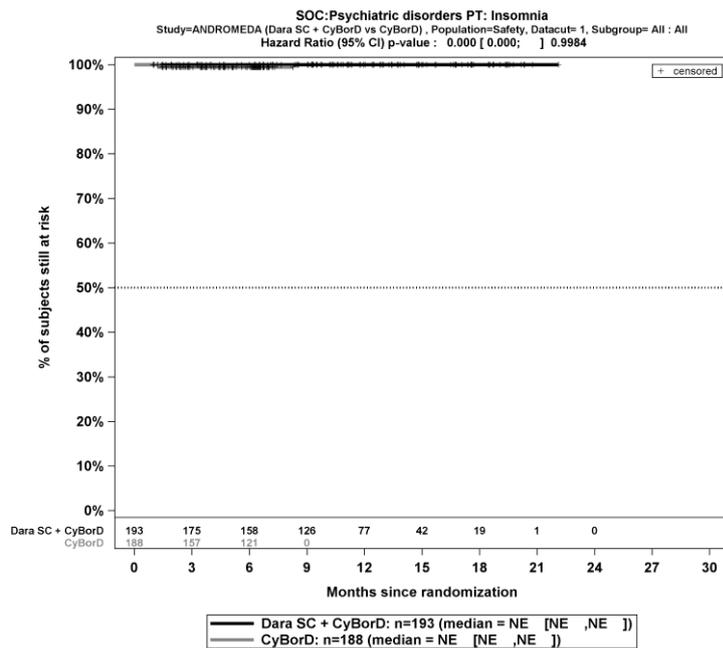
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Agitiertheit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



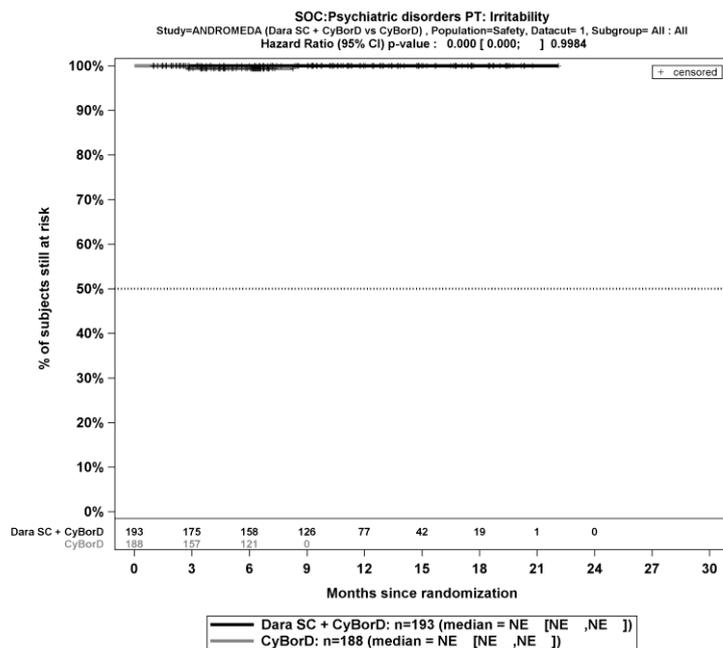
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Angst, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



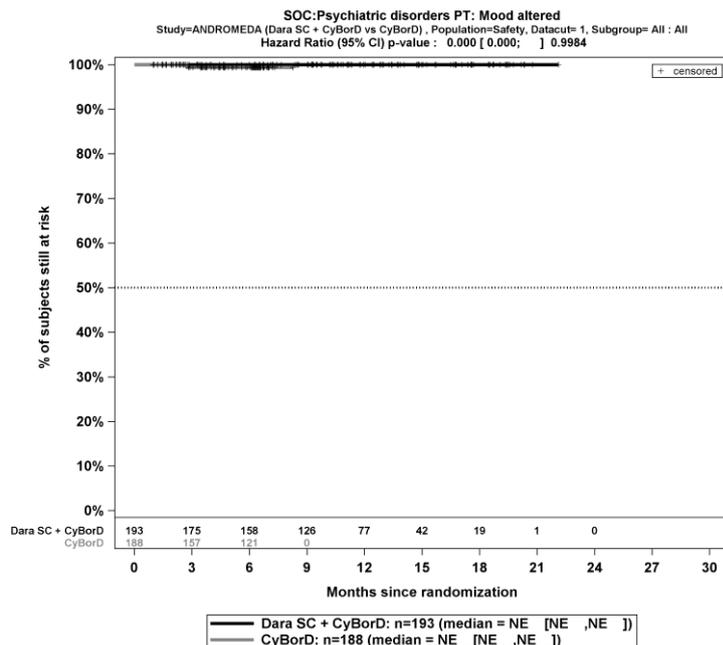
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Depression, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



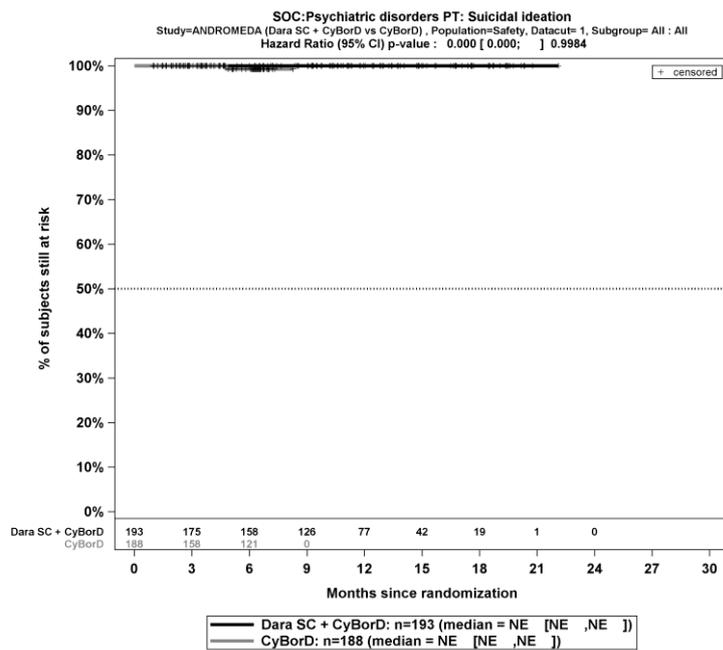
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



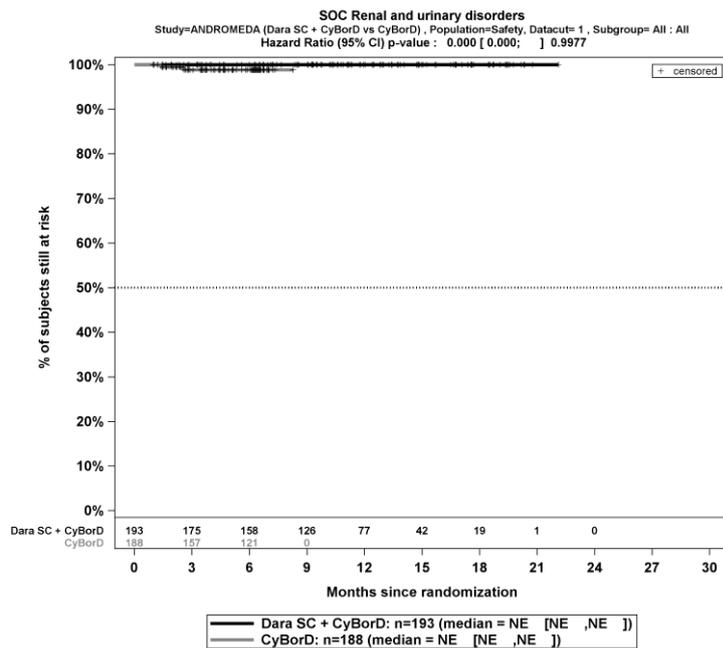
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Reizbarkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



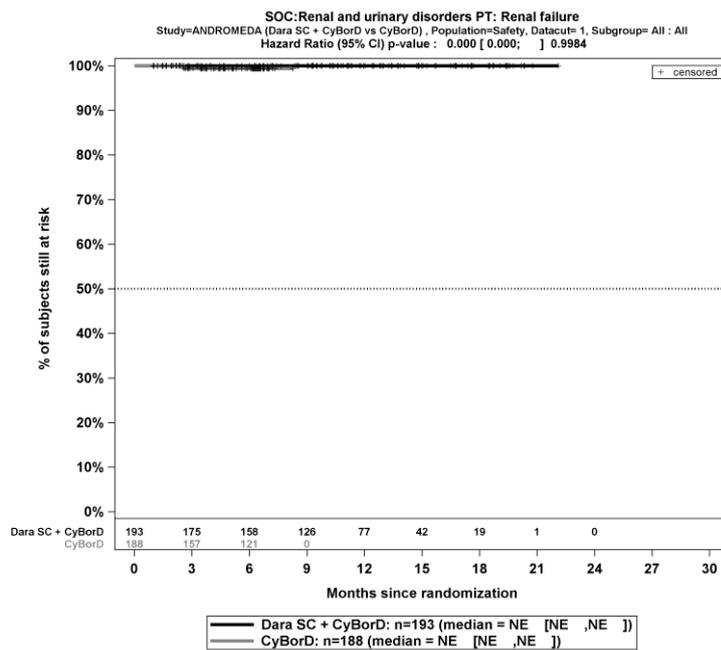
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Stimmungsänderung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



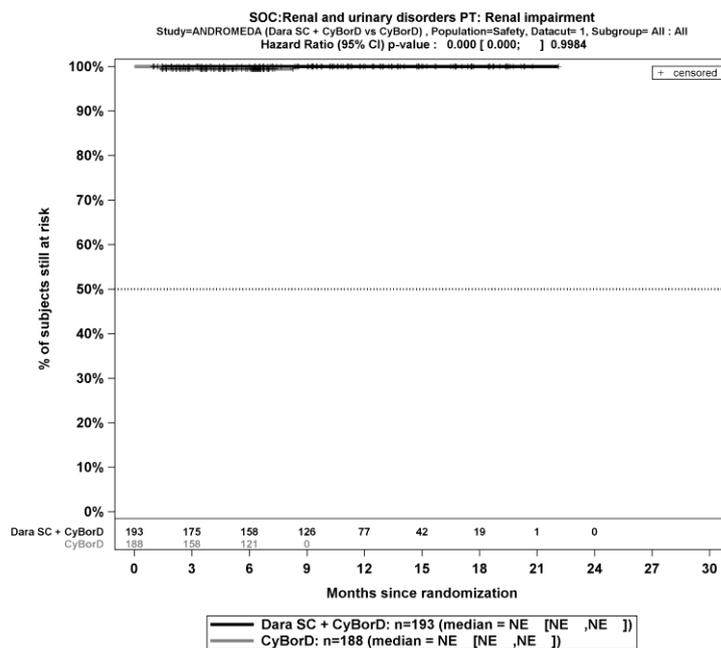
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Suizidgedanken, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

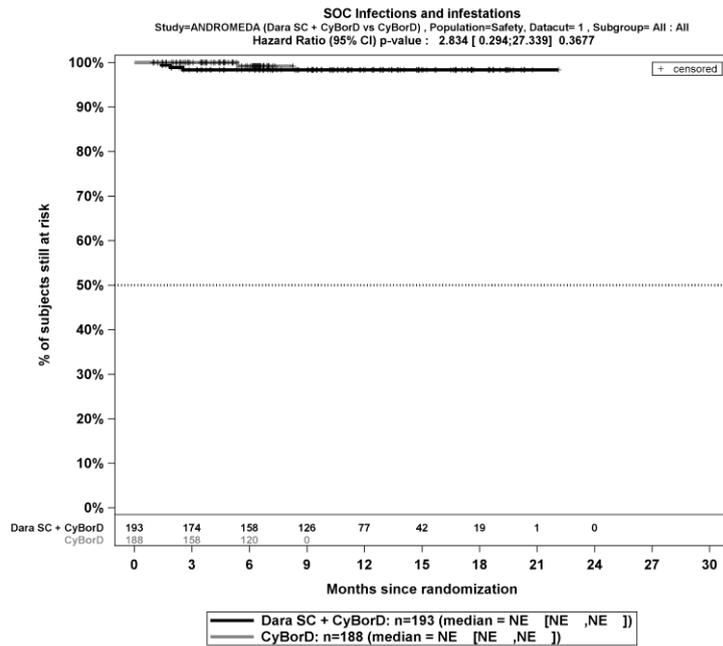


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

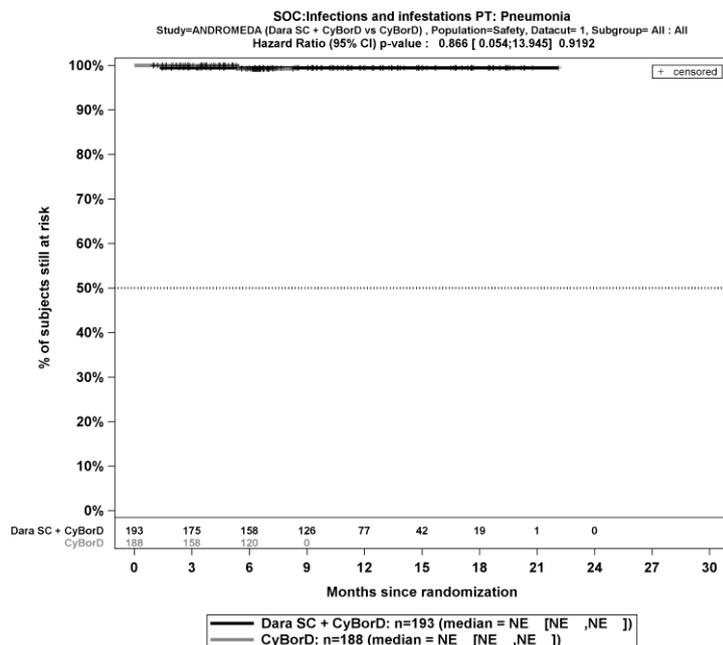


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

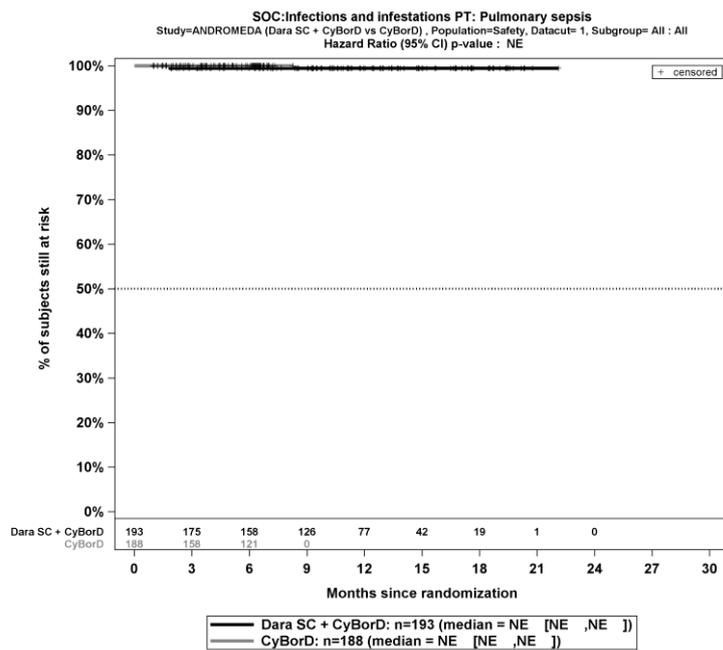
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)



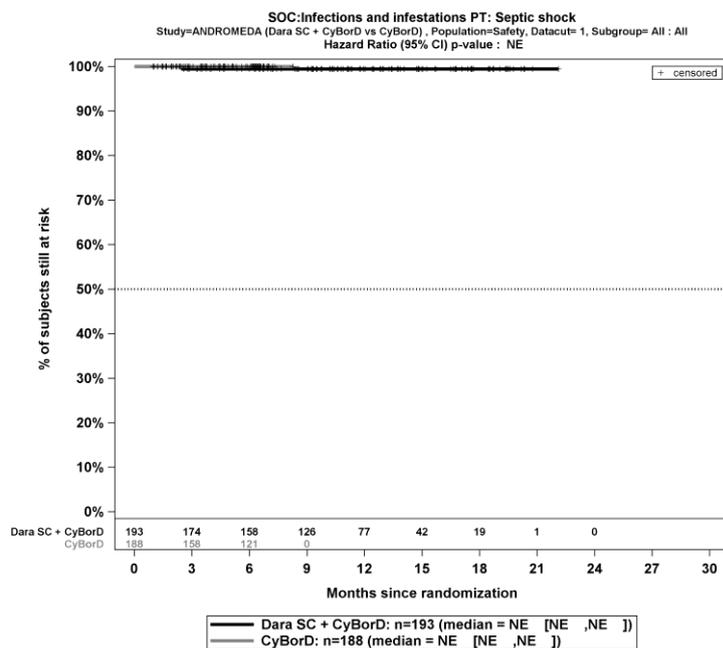
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



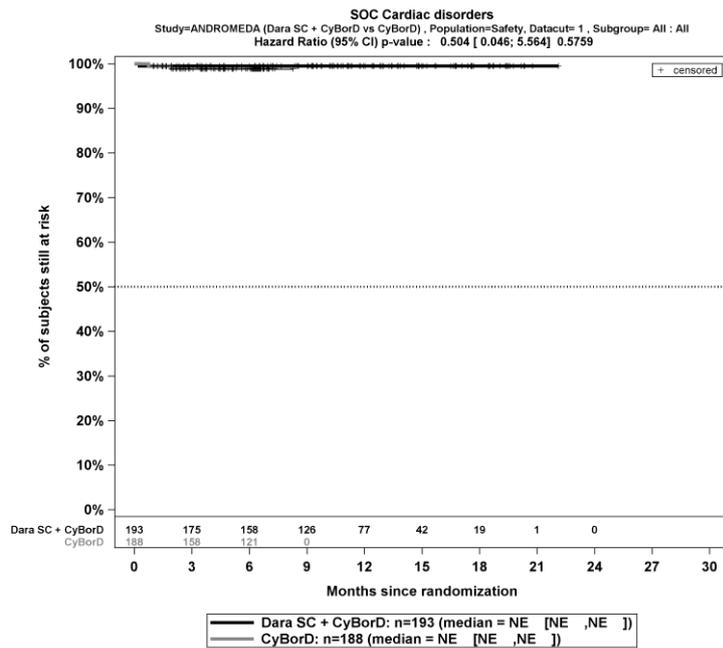
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



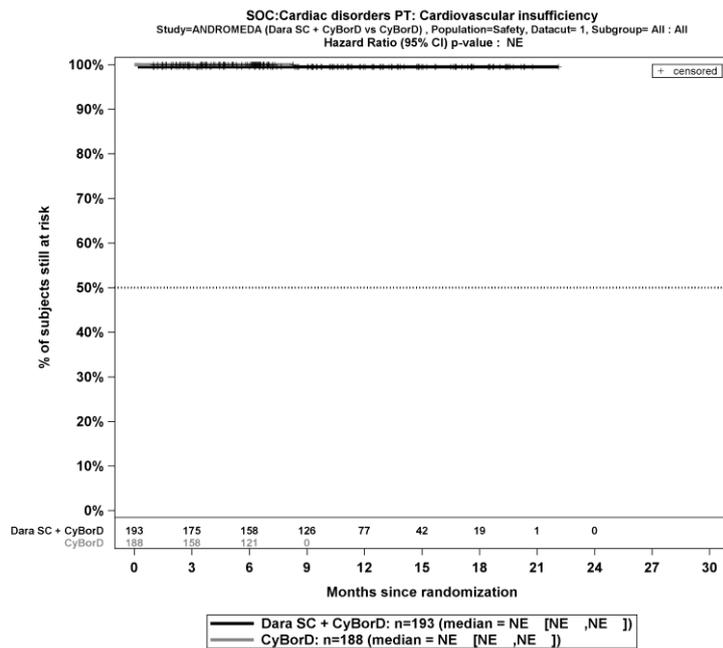
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Pulmonale Sepsis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



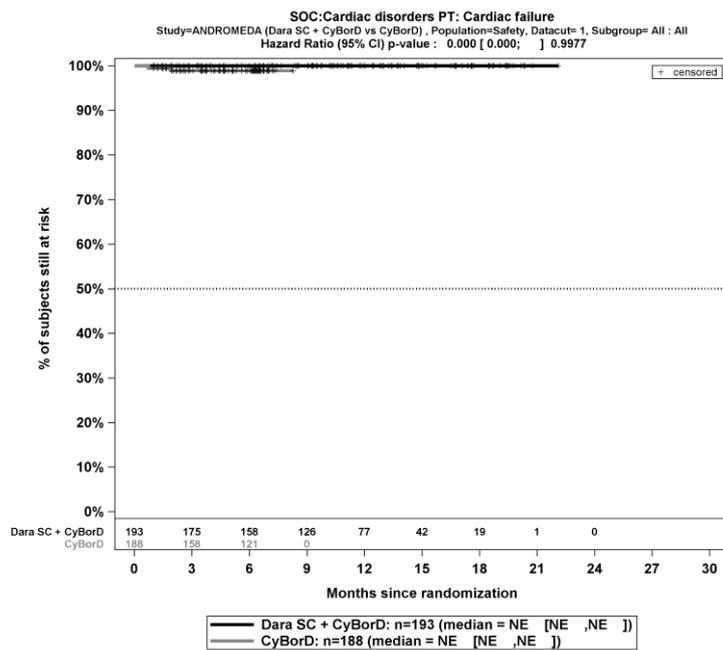
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Septischer Schock, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



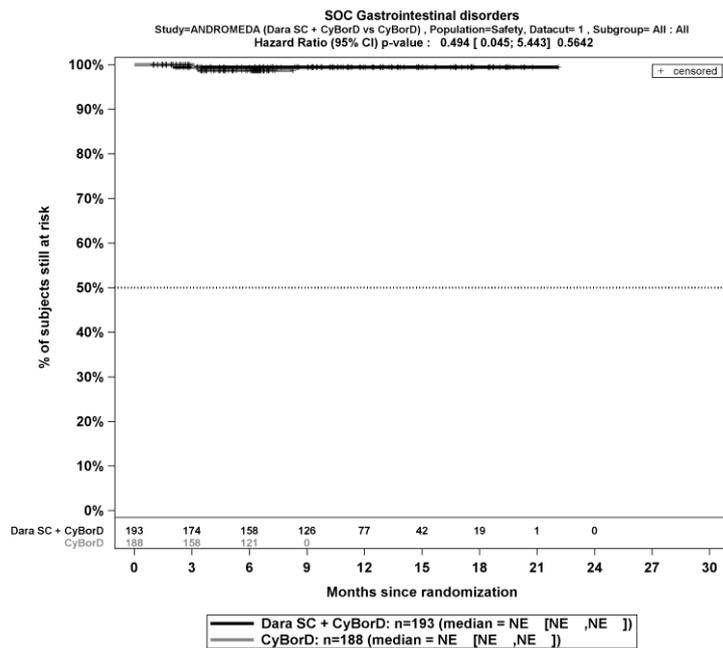
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



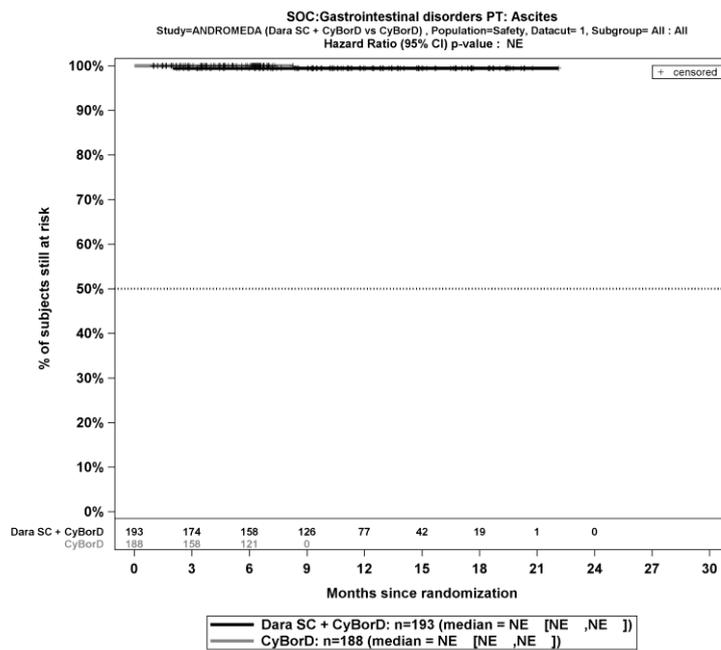
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Herzerkrankungen, PT Kardiovaskuläre Insuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



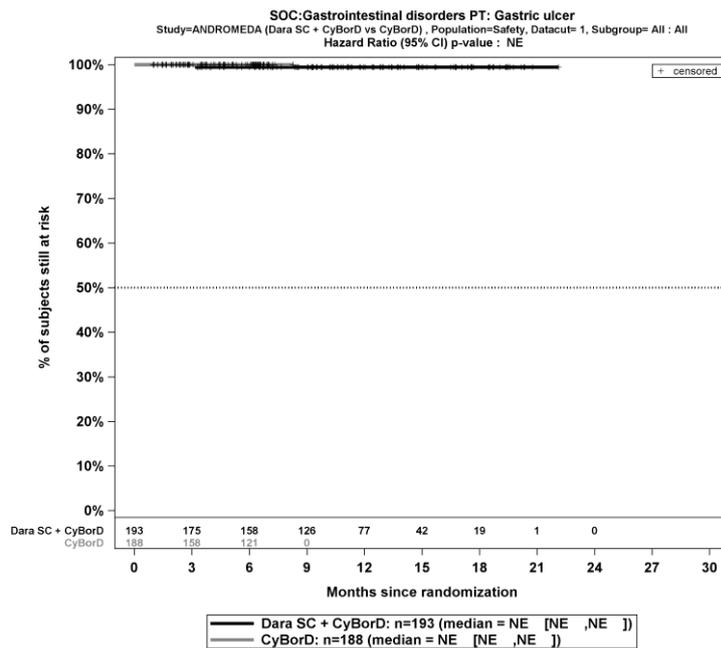
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Herzerkrankungen, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



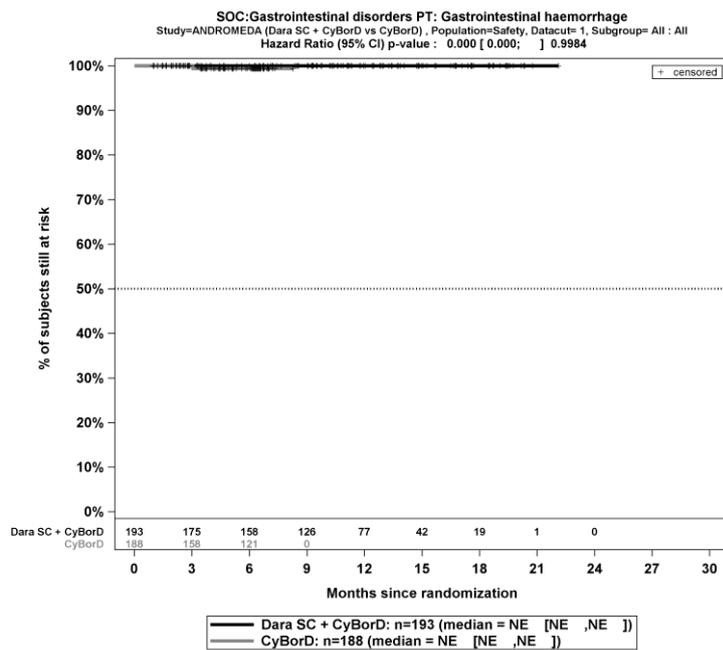
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



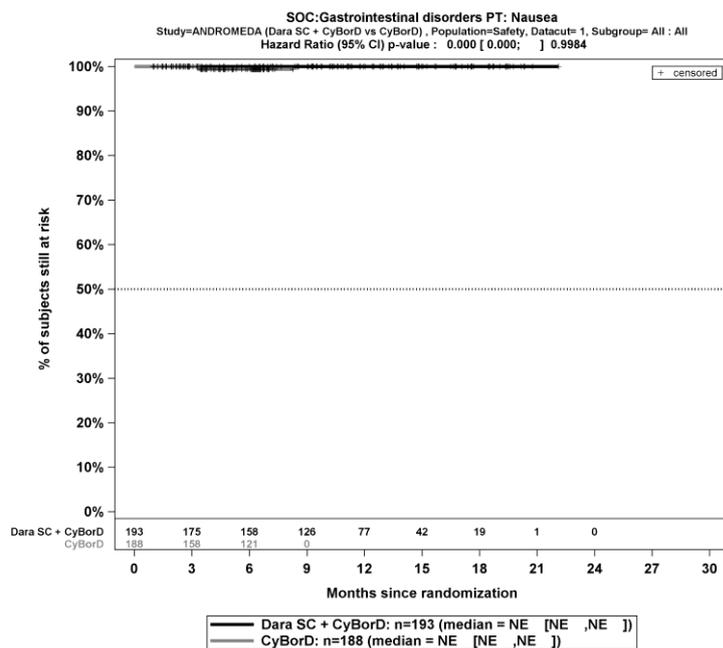
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Aszites, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



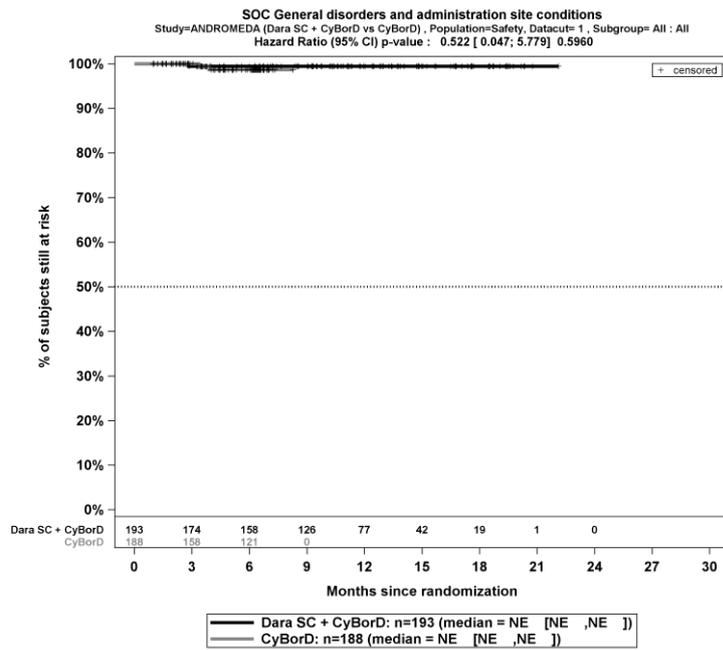
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Magengeschwür, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



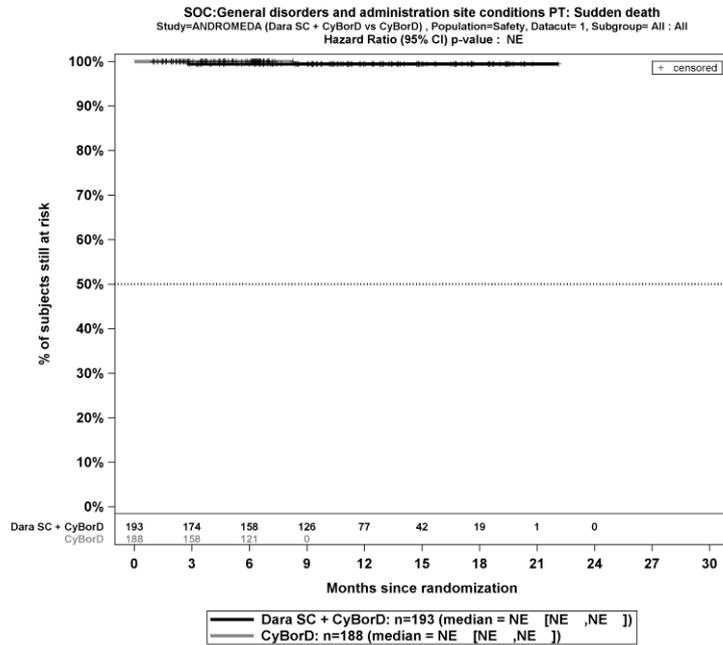
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



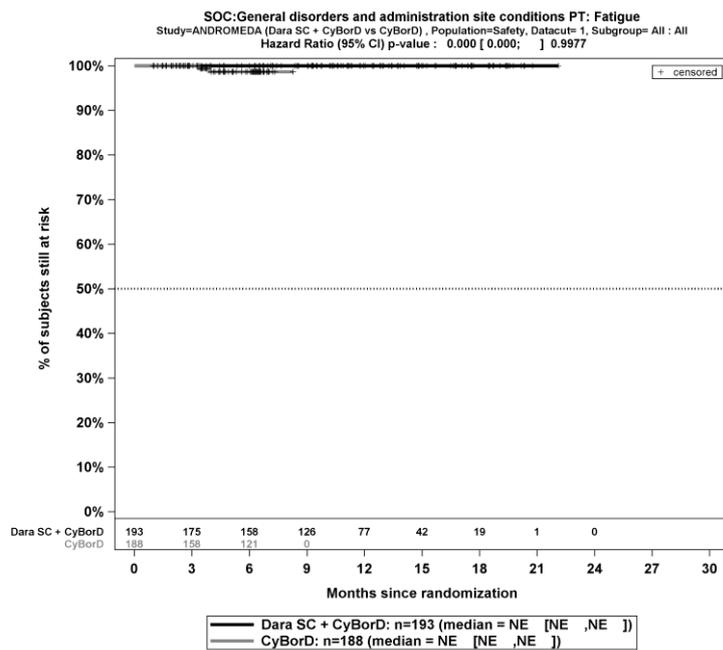
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Übelkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



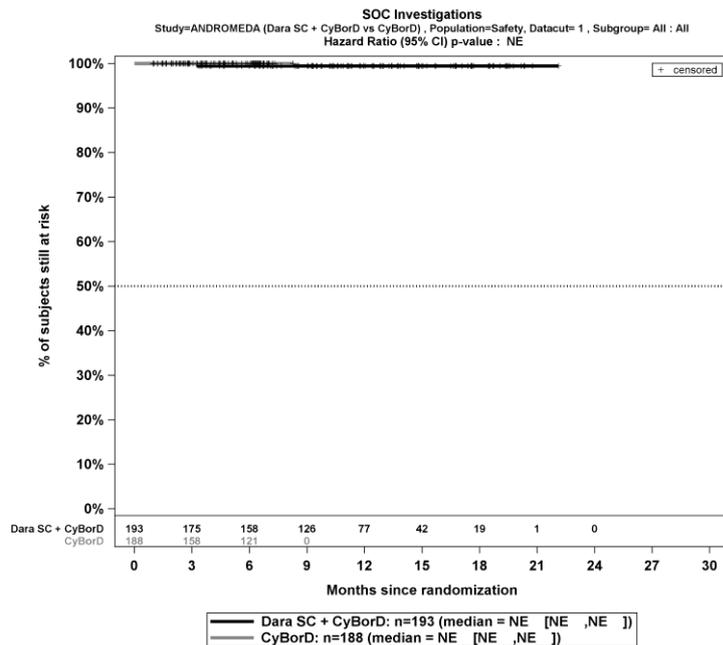
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



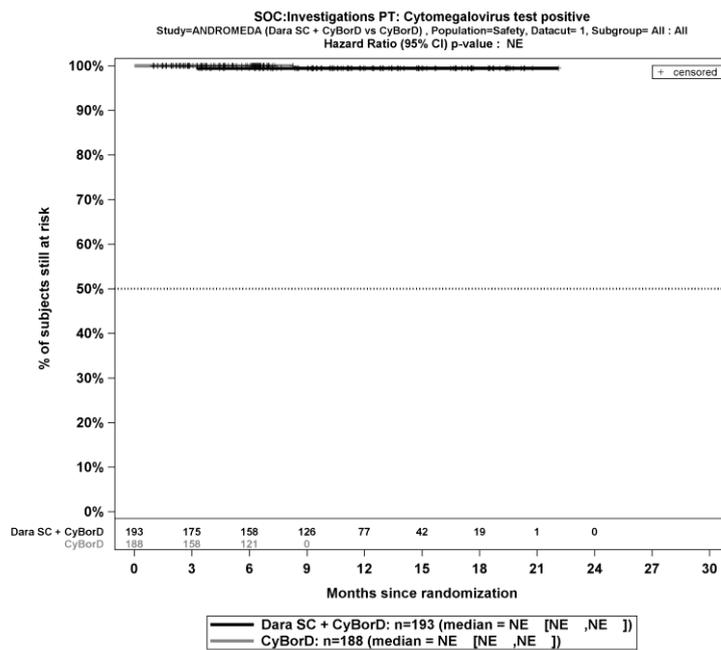
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Plötzlicher Tod, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



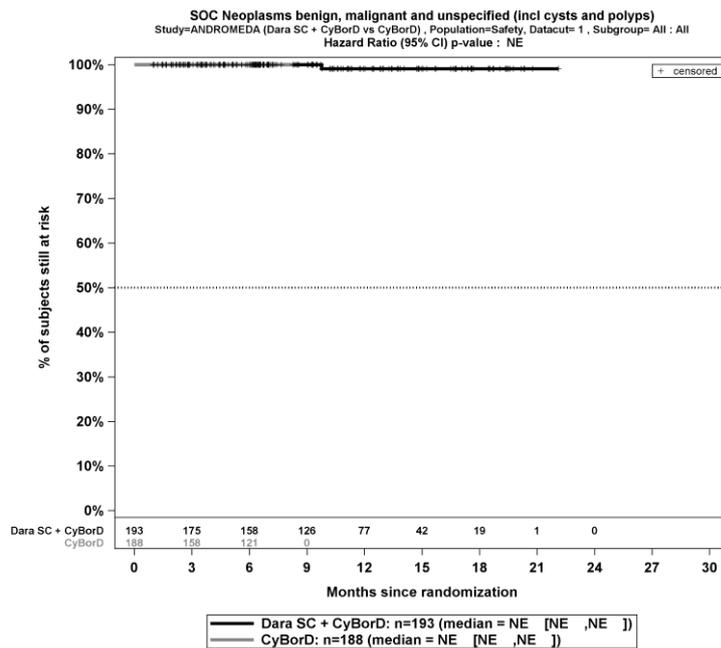
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Ermüdung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



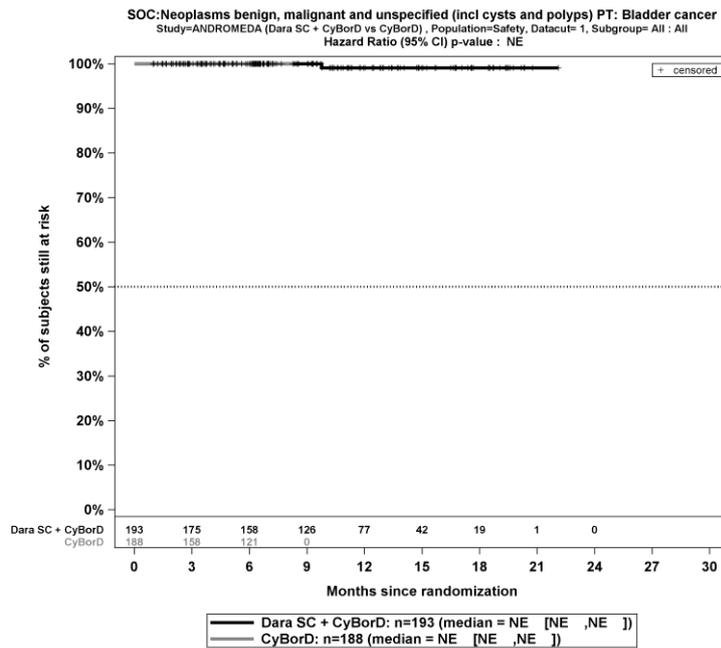
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



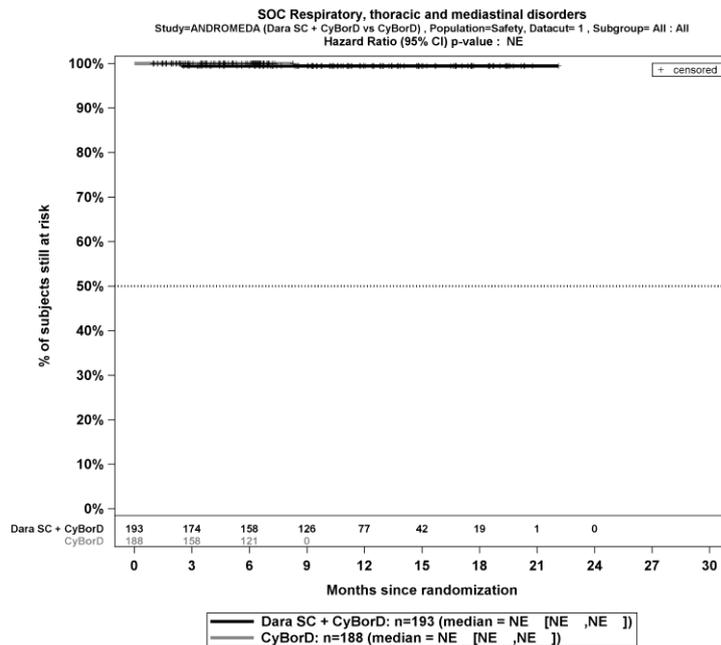
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Untersuchungen, PT Zytomegalie-Virustest positiv, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



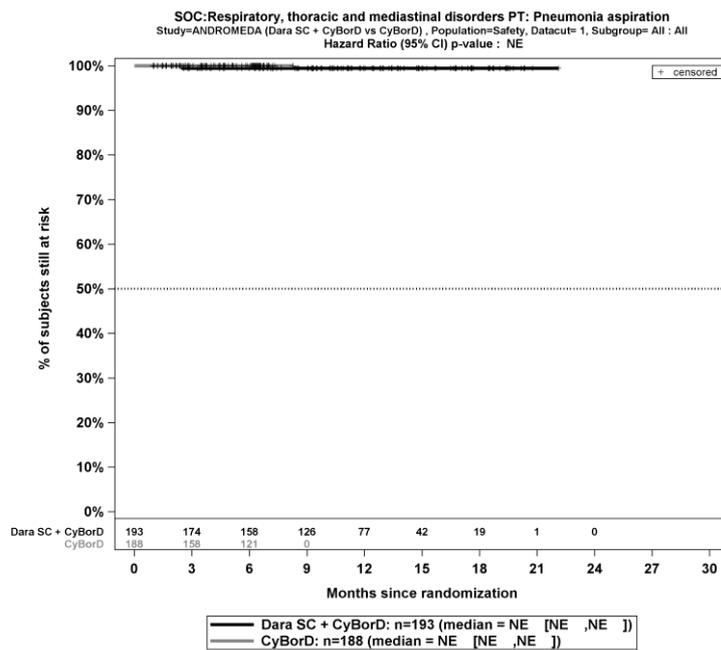
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



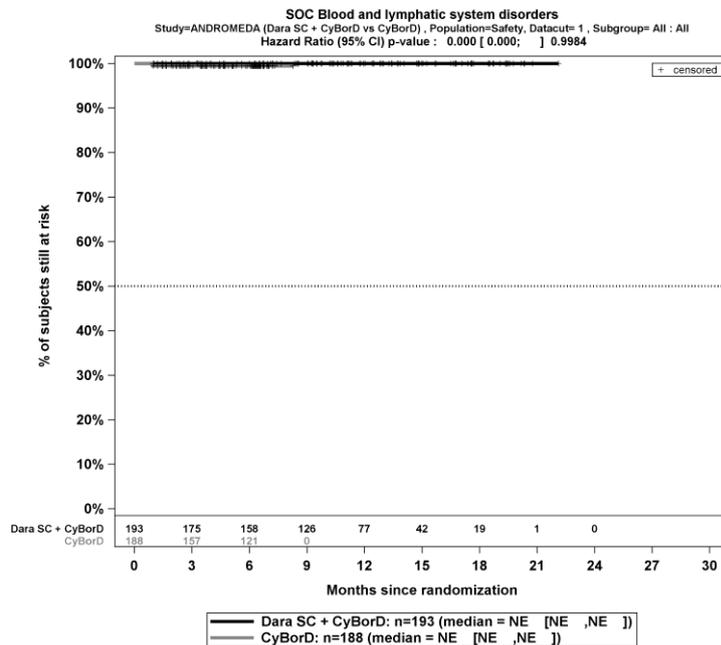
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT Blasenkrebs, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



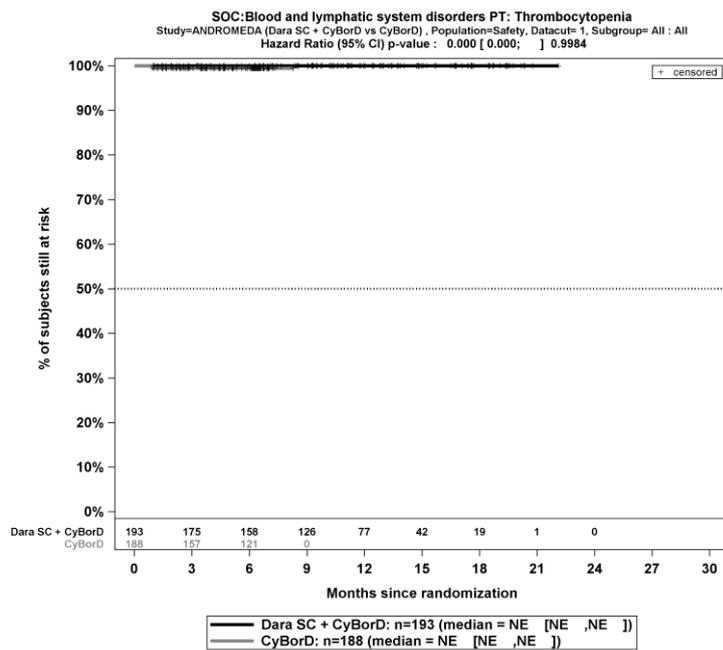
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



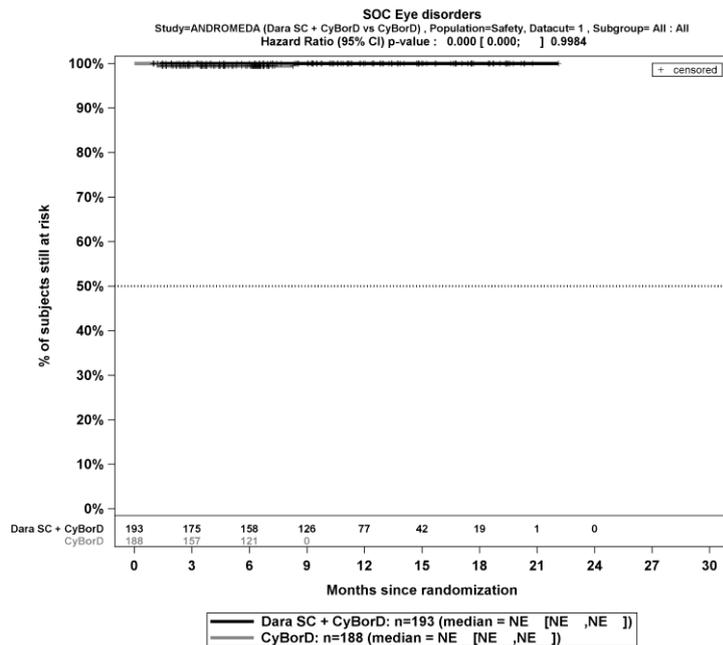
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Aspirationspneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



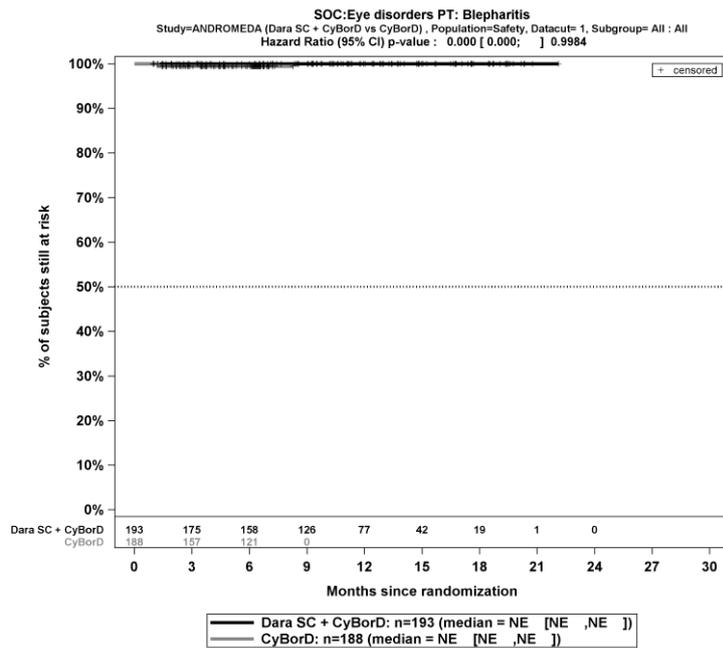
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



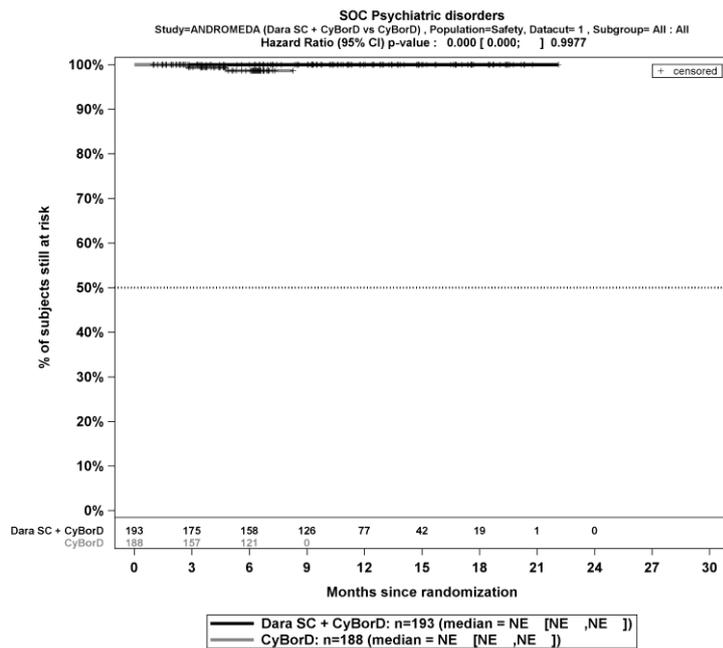
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



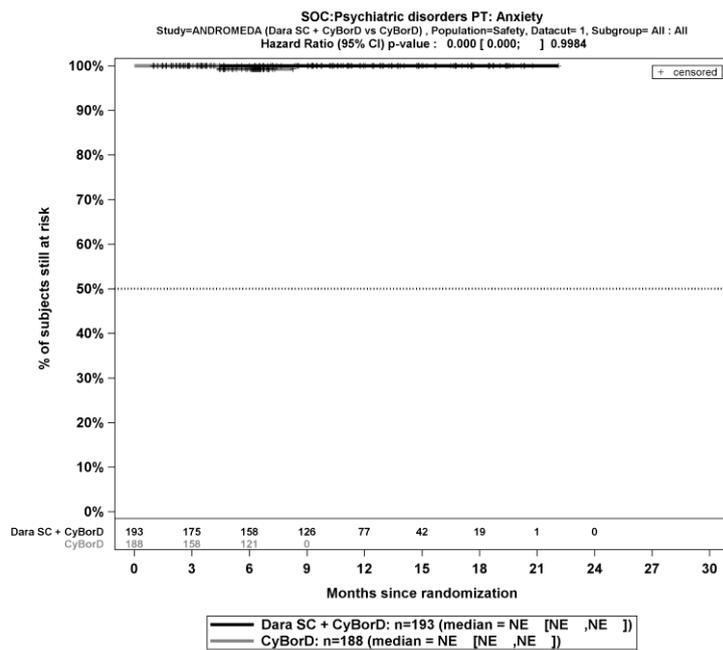
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



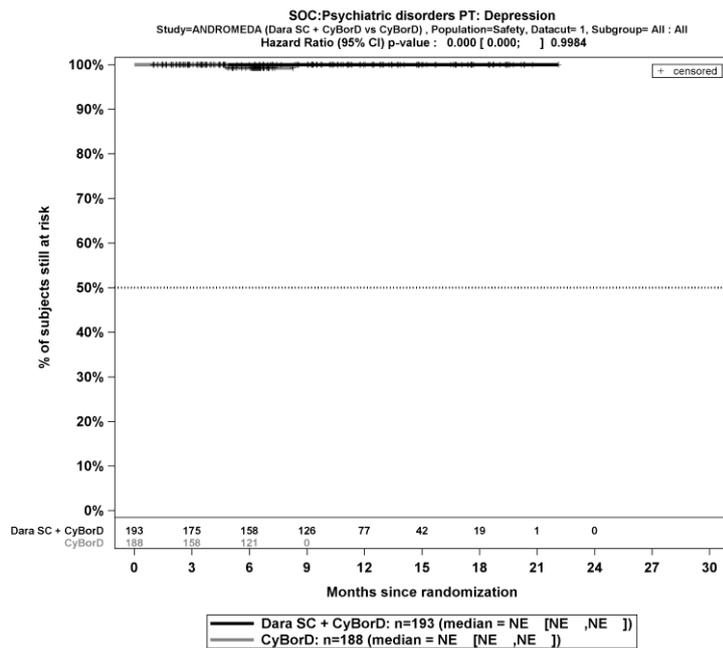
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Augenerkrankungen, PT Blepharitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



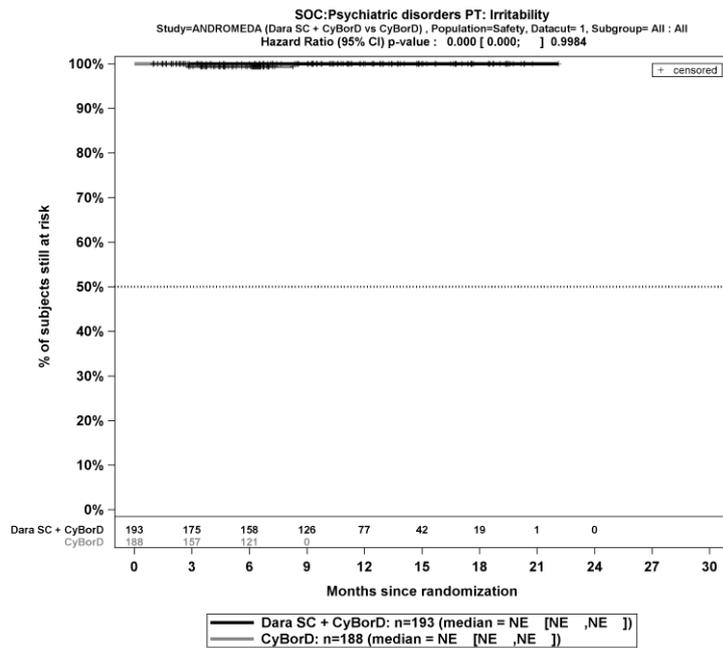
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



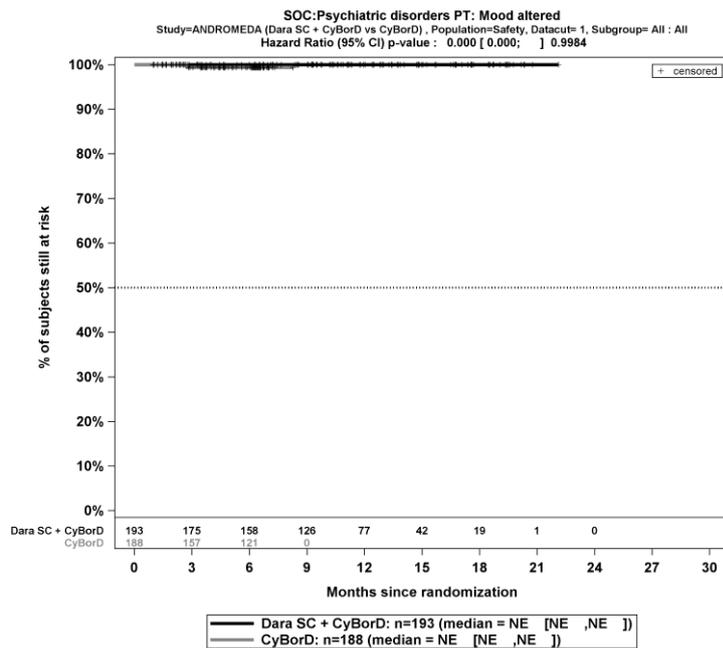
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Angst, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Depression, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Reizbarkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Stimmungsänderung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Anhang 4-H: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ, HLT oder PT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

In der Studie ANDROMEDA werden zahlreiche *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* berichtet. Diese sind entweder als gesamte SOC, als SMQ, als HLT oder als einzelnes PT definiert. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA (70) ist dokumentiert, dass für *UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger* eine präspezifizierte Aggregation von PT erfolgt. Diese einzelnen aggregierten PT sind im Folgenden aufgelistet.

Acinetobacter-Infektion
Akanthamoebeninfektion
Akute pulmonale Histoplasmose
Alcaligines-Infektion
Allergische bronchopulmonale Aspergillose
Allescheriose
Amerikanische Trypanosomiasis
Anale Candidose
Arthritis durch Pilze
Arthritis durch Salmonellen
Aspergillom
Aspergillose des Mundes
Aspergillusinfektion
Aspergillus-Sinusitis
Atypische mykobakterielle Infektion
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis
Atypische Mykobakteriumperikarditis
Augeninfektion durch Toxoplasmose
Bakteriaemie mit Acinetobacter
Balamuthia-Infektion
Bazilläre Angiomatose
BK Virus-Infektion
Blastomykose
Borderline-Lepra
Botryomykose
Bronchitis durch Pilz
Bronchopulmonale Aspergillose
Candida der Leber
Candida-Infektion
Candida-Retinitis
Candidasepsis
Candidose der Harnblase
Candidose der Milz
Candidose der Nase
Candidose des Ösophagus
Candidose des Peritoneums

Chorioretinitis durch Zytomegalievirus
Chronische pulmonale Histoplasmose
Coccidioides-Enzephalitis
Cronobacter-Bakterämie
Cytomegalovirus hepatitis
Disseminierte Herpes zoster-Infektion
Disseminierte Kryptokokkose
Disseminierte Zytomegalievirusinfektion
Disseminierter kutaner Herpes zoster
Duodenitis durch Zytomegalievirus
Durch Pilz verursachter Abszess des Zentralnervensystems
Eczema herpeticum
Endokarditis durch Histoplasmen
Endokarditis durch Pilz
Endophthalmitis durch Candida
Enteritis durch Zytomegalievirus
Enterokokken-Meningitis
Enterokolitis durch Pilze
Enterokolitis durch Zytomegalievirus
Enzephalitis durch Parasiten
Enzephalitis durch Pilzinfektion
Enzephalitis durch Zytomegalievirus
Epididymitis blastomyces
Flavobacterium-Infektion
Fortschreitende Vaccinia
Fungämie durch Kryptokokken
Fusarium-Infektion
Gastritis durch Pilzbefall
Gastritis durch Zytomegalievirus
Gastritis Herpes
Gastroenteritis durch Cryptosporidien
Gastroenteritis durch Kryptokokken
Gastroenteritis durch Zytomegalie-Virus
Gastrointestinale Candidose
Gastrointestinale Cytomegalovirus-Infektion
Harnwegsinfekt durch Pilze
Harnwegsinfektion durch Zytomegalie-Virus
Hautinfektion durch Kryptokokken
Hepatitis bei Toxoplasmose
Hepatosplenocandidose
Herpes des Auges
Herpes simplex Otitis externa
Herpes simplex-Enzephalitis
Herpes simplex-Hepatitis

Herpes zoster
Herpes zoster im Genitalbereich
Herpes zoster Meningoradiculitis
Herpes zoster oticus
Herpes zoster-Infektion neurologisch
Herpes zoster-Meningitis
Herpes zoster-Meningoenzephalitis
Herpes zoster-Meningomyelitis
Herpes zoster-Pharyngitis
Herpes-Meningoenzephalitis
Herpes-Oesophagitis
Herpes-Pharyngitis
Histoplasmose
Histoplasmose der Haut
Histoplasmose disseminiert
Infektion durch Bukholderia cepacia-Complex
Infektion durch Leptotrichien
Infektion durch Methylobakterien
Infektion durch Mycobacterium chelonae
Infektion durch opportunistische Erreger
Infektion durch Pantoea agglomerans
Infektion durch Parapox-Virus
Infektion durch Parechovirus
Infektion durch Rhodococcus
Infektion durch Scedosporium
Infektion mit Alternaria
Infektion mit Geotrichum
Infektion mit humanem Herpesvirus 7
Infektion mit humanem Herpesvirus 8
Infektion mit Mycobacterium abscessus
Infektion mit Mycobacterium ulcerans
Infektion mit Raoultella ornithinolytica
Infektion mit säureresistenten Bakterien
Infektion mit Sphingomonas paucimobilis
Infektion mit Stomatokokken
Kaposi-Varizellen-Eruption
Kokzidioidomykose
Kokzidioidomykose
Kolitis durch Zytomegalievirus
Kolitis Herpes
Kryptokokkose
Kryptosporidiose-Infektion
Kutane Coccidioidomykose
Labyrinthitis durch Pilz

Laktobacillus-Infektion
Leberinfektion durch Pilze
Leishmaniasis
Lepra
Lepra indeterminata
Lepra lepromatosa
Lepra-Reaktion Typ 1
Lepra-Reaktion Typ 2
Leuconostoc-Infektion
Listerienenzephalitis
Listeriose
Lungentuberkulose
Lymphangitis durch Pilz
Lymphgranulom venerisch
Mastitis durch Pilze
Meningitis candida
Meningitis durch Coccidioides
Meningitis durch Cronobacter
Meningitis durch Herpes
Meningitis durch Histoplasmen
Meningitis durch Kryptokokken
Meningitis durch Listeria
Meningitis durch Pilz
Meningitis durch Salmonellen
Meningitis durch Toxoplasmen
Mikrokokkeninfektion
Mikrosporidiose
Miliare Pneumonie
Moniliasis der Atemwege
Morganella-Infektion
Mukokutanes Ulkus durch Cytomegalovirus
Mukormykose
Mutmaßliches okuläres Histoplasmose-Syndrom
Mycobacterium avium complex-Immunkonstitutionskrankheit
Mycobacterium avium complex-Infektion
Mycobacterium fortuitum Infektion
Mycobacterium kansasii Infektion
Mycobacterium marinum Infektion
Myelomeningoradikulitis durch Zytomegalie-Virus
Mykotische Myokarditis
Mykotisches Hornhautulkus
Mykotoxikose
Myokarditis durch Toxoplasmose
Myokarditis durch Zytomegalievirus

Nekrotisierende Enterokolitis durch Cronobacter
Nekrotisierende Faszitis durch Pilze
Nekrotisierende Herpesretinopathie
Nekrotisierende Retinopathie durch Herpes zoster
Neurokryptokokkose
Nokardiose
Ophthalmischer Herpes zoster
Orale Candidose
Orale Pilzinfektion
Oropharyngeale Aspergillose
Ösophagitis durch Zytomegalievirus
Osteomyelitis blastomyces
Osteomyelitis durch Candida
Osteomyelitis durch Pilz
Osteomyelitis salmonella
Pankreatitis durch Pilzinfektion
Pankreatitis durch Zytomegalievirus
Paracoccidioides-Infektion
Penicillium-Infektion
Perikarditis durch Histoplasmen
Perikarditis durch Pilze
Perikarditis durch Zytomegalie-Virus
Pilzabszess
Pilzinfektion der Atemwege
Pilzinfektion der Milz
Pilzinfektion der oberen Atemwege
Pilzinfektion der unteren Atemwege
Pilzinfektion des Anus
Pilzinfektion des Mund-Rachenraumes
Pilzinfektion des Peritoneums
Pilzinfektion des Urogenitaltraktes
Pneumocystis jirovecii-Infektion
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
Pneumonie durch atypische Mykobakterien
Pneumonie durch Blastomyces
Pneumonie durch Candida
Pneumonie durch Herpes viral
Pneumonie durch Kryptokokken
Pneumonie durch Pilze
Pneumonie durch Salmonellen
Pneumonie durch Toxoplasmen
Pneumonie durch Zytomegalievirus
Polyomavirus-assoziierte Nephropathie
Postherpetische Neuralgie

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Proktitis durch Candida
Pseudallescheria-Infektion
Pulmonale Mykose
Pyelonephritis durch Pilze
Reaktivierung einer Hepatitis B
Retinitis durch einen Pilz
Retinitis durch Histoplasmen
Retrovirales Rebound-Syndrom
Salmonellen-Bakteriämie
Salmonellose
Shigellen-Infektion
Sinusitis durch Pilzbefall
Sporotrichose
Sporotrichose der Haut
Strongyloidiasis
Superinfektion mit Pilzen
Systemische Bartonellose
Systemische Candidiasis
Systemmykose
Tonsillitis durch Pilz
Torulose-Infektion
Toxoplasmose
Tracheitis durch Pilze
Trichosporoninfektion
Trichosporonose der Lunge
Tuberkuloide Lepra
Tuberkulose
Varicella zoster-Virusinfektion
Varicella-zoster-Gastritis
Varicella-zoster-Oesophagitis
Varicella-zoster-Pneumonie
Virämie durch Zytomegalie-Virus
Viszeraler Herpes simplex
Zerebrale Aspergillose
Zerebrale Pilzinfektion
Zerebrale Toxoplasmose
Zytomegalievirus Syndrom
Zytomegalievirus-Infektion

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (mit signifikantem und nicht-signifikantem p-Interaktionswert)

In diesem Anhang 4-I werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Angaben 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 Studie ANDROMEDA für den 1. Datenschnitt (14.02.2020) präsentiert.

Mortalität**Gesamtüberleben**

Anhang 4-I Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Gesamtüberleben

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 (14.02.2020)						
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	27/195 (13,8%)	NA [NA; NA]	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7056	0,7055
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7148						
männlich	17/108 (15,7%)	NA [NA; NA]	19/117 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9895	0,9895
weiblich	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,34; 1,99] p=0,6736	0,6732
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6726						
<65 Jahre	11/108 (10,2%)	NA [NA; NA]	9/97 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,45; 2,64] p=0,8402	0,8397
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	20/96 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6415	0,6412
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2791						
weiß	20/151 (13,2%)	NA [NA; NA]	19/143 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,53; 1,85] p=0,9726	0,9726
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	10/34 (29,4%)	17,18 [12,65; NA]	0,31 [0,09; 1,14] p=0,0790	0,0635
andere	4/14 (28,6%)	NA [3,06; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,0219
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5603						
<=65 kg	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	15/74 (20,3%)	NA [17,18; NA]	0,71 [0,31; 1,62] p=0,4109	0,4085

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 kg bis 85 kg	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,56; 3,15] p=0,5275	0,5261
>85 kg	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,24; 3,00] p=0,7972	0,7970
Gesamtüberleben, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9782						
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975	0,3049
Mayo-Stadium II	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	9/80 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,38; 2,58] p=0,9870	0,9870
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	19/72 (26,4%)	NA [NA; NA]	19/70 (27,1%)	NA [13,47; NA]	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6688	0,6695
Gesamtüberleben, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8889						
Liste A	21/147 (14,3%)	NA [NA; NA]	23/146 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,49; 1,61] p=0,6969	0,6966
Liste B	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,31; 2,99] p=0,9514	0,9514
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2425						
<60 ml/min	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	10/62 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,58; 2,93] p=0,5263	0,5251
≥60 ml/min	13/126 (10,3%)	NA [NA; NA]	19/131 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,34; 1,37] p=0,2813	0,2782
Gesamtüberleben, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6644						
ja	26/140 (18,6%)	NA [NA; NA]	27/137 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,53; 1,56] p=0,7251	0,7252
nein	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,76] p=0,596	0,5896

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1158						
Stadium I	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,08] p=0,1908	0,1538
Stadium II	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,23; 2,31] p=0,5960	0,5945
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [9,13; NA]	1/18 (5,6%)	NA [15,44; NA]	6,03 [0,65; 55,97] p=0,1142	0,0761
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8119						
anomal	2/11 (18,2%)	NA [9,13; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,16; 8,02] p=0,9106	0,9108
normal	25/184 (13,6%)	NA [NA; NA]	27/178 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,52; 1,54] p=0,6821	0,6819
Gesamtüberleben, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2062						
ja	22/184 (12,0%)	NA [NA; NA]	21/171 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,74] p=0,8868	0,8868
nein	5/11 (45,5%)	3,22 [0,10; NA]	8/22 (36,4%)	NA [2,23; NA]	2,02 [0,66; 6,21] p=0,2216	0,2109
Gesamtüberleben, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3147						
anomal	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,23; 2,31] p=0,5954	0,5939
normal	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [17,18; NA]	0,29 [0,08; 1,04] p=0,0570	0,0429
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1687						
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [2,46; NA]	0,17 [0,02; 1,45] p=0,1045	0,0651
Standard- risiko	17/138 (12,3%)	NA [NA; NA]	23/147 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,41; 1,45] p=0,4215	0,4202

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2835						
ECOG-PS 0	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,21; 1,73] p=0,3459	0,3407
ECOG-PS >=1	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	21/122 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,63; 2,13] p=0,6290	0,6286

Morbidität**MOD-PFS**Anhang 4-I Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MOD-PFS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 (14.02.2020)						
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	34/195 (17,4%)	NA [NA; NA]	53/193 (27,5%)	NA [18,66; NA]	0,57 [0,37; 0,88] p=0,0104	0,0094
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Geschlecht, Interaktion: p=0,4269						
männlich	21/108 (19,4%)	NA [NA; NA]	32/117 (27,4%)	NA [14,06; NA]	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1515	0,1487
weiblich	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	21/76 (27,6%)	NA [18,66; NA]	0,47 [0,24; 0,95] p=0,0344	0,0304
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6373						
<65 Jahre	13/108 (12,0%)	NA [NA; NA]	21/97 (21,6%)	NA [18,66; NA]	0,52 [0,26; 1,03] p=0,0613	0,0567
>=65 Jahre	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	32/96 (33,3%)	NA [13,47; NA]	0,65 [0,37; 1,12] p=0,1217	0,1188
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1371						
weiß	27/151 (17,9%)	NA [NA; NA]	37/143 (25,9%)	NA [18,66; NA]	0,63 [0,38; 1,03] p=0,0646	0,0620
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	13/34 (38,2%)	13,47 [7,29; NA]	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0188	0,0100
andere	4/14 (28,6%)	NA [3,06; NA]	3/16 (18,8%)	NA [8,80; NA]	1,73 [0,39; 7,74] p=0,4740	0,4686
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3003						
<=65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	26/74 (35,1%)	18,66 [13,44; NA]	0,45 [0,22; 0,90] p=0,0247	0,0210

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 kg bis 85 kg	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,44; 1,70] p=0,6713	0,6710
>85 kg	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,13; 1,26] p=0,1177	0,1056
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8171						
Mayo-Stadium I	3/47 (6,4%)	NA [16,43; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,28] p=0,1093	0,0920
Mayo-Stadium II	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	21/80 (26,3%)	NA [14,59; NA]	0,55 [0,26; 1,14] p=0,1083	0,1030
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	20/72 (27,8%)	NA [NA; NA]	25/70 (35,7%)	NA [8,80; NA]	0,66 [0,36; 1,19] p=0,1629	0,1598
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8360						
Liste A	26/147 (17,7%)	NA [NA; NA]	41/146 (28,1%)	NA [18,66; NA]	0,56 [0,34; 0,92] p=0,0219	0,0201
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [13,44; NA]	0,62 [0,25; 1,52] p=0,2948	0,2902
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6360						
<60 ml/min	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	19/62 (30,6%)	NA [14,06; NA]	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2310	0,2277
>=60 ml/min	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	34/131 (26,0%)	NA [18,66; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0196	0,0174
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6204						
ja	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	42/137 (30,7%)	18,66 [14,59; NA]	0,60 [0,38; 0,97] p=0,0362	0,0342
nein	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	11/56 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,16] p=0,0904	0,0795

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1978						
Stadium I	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	11/36 (30,6%)	18,66 [13,44; NA]	0,16 [0,04; 0,74] p=0,0184	0,0073
Stadium II	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,16; 0,99] p=0,0472	0,0401
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [7,16; NA]	5/18 (27,8%)	NA [7,42; NA]	0,85 [0,23; 3,15] p=0,8033	0,8031
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6801						
anomal	2/11 (18,2%)	NA [7,16; NA]	5/15 (33,3%)	NA [4,04; NA]	0,45 [0,09; 2,32] p=0,3400	0,3274
normal	32/184 (17,4%)	NA [NA; NA]	48/178 (27,0%)	NA [18,66; NA]	0,59 [0,38; 0,92] p=0,0201	0,0187
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0714						
ja	28/184 (15,2%)	NA [NA; NA]	43/171 (25,1%)	NA [18,66; NA]	0,56 [0,35; 0,90] p=0,016	0,0147
nein	6/11 (54,5%)	1,73 [0,07; NA]	10/22 (45,5%)	3,98 [1,51; NA]	1,55 [0,52; 4,58] p=0,4299	0,4252
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6600						
anomal	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,14; 1,17] p=0,0954	0,0849
normal	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6%)	14,59 [11,56; NA]	0,27 [0,10; 0,72] p=0,0093	0,0053
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2927						
Hochrisiko	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	13,44 [2,46; NA]	0,19 [0,04; 0,92] p=0,0389	0,0217

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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
Standard-risiko	21/138 (15,2%)	NA [NA; NA]	42/147 (28,6%)	NA [18,66; NA]	0,47 [0,28; 0,80] p=0,0054	0,0044
MOD-PFS (Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6077						
ECOG-PS 0	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,22; 1,09] p=0,0801	0,0737
ECOG-PS ≥1	24/105 (22,9%)	NA [NA; NA]	38/122 (31,1%)	18,66 [14,06; NA]	0,65 [0,39; 1,08] p=0,0992	0,0965

Zeit bis zur hämatologischen KrankheitsprogressionAnhang 4-I Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 (14.02.2020)						
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	8/195 (4,1%)	NA [NA; NA]	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,12; 0,61] p=0,0014	0,0006
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8378						
männlich	5/108 (4,6%)	NA [NA; NA]	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,11; 0,81] p=0,0175	0,0116
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	9/76 (11,8%)	NA [18,66; NA]	0,24 [0,07; 0,90] p=0,0341	0,0216
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2339						
<65 Jahre	2/108 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/97 (12,4%)	NA [18,66; NA]	0,14 [0,03; 0,62] p=0,0095	0,0024
>=65 Jahre	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,16; 1,08] p=0,0728	0,0639
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999						
weiß	8/151 (5,3%)	NA [NA; NA]	17/143 (11,9%)	NA [18,66; NA]	0,40 [0,17; 0,93] p=0,0322	0,0265
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [7,82; NA]	NA [NA; NA] p=0,9957	0,0051
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/16 (12,5%)	NA [8,80; NA]	NA [NA; NA] p=0,9978	0,2157

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5539						
<=65 kg	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	12/74 (16,2%)	NA [18,66; NA]	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0261	0,0125
>65 kg bis 85 kg	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,18; 1,47] p=0,2121	0,2036
>85 kg	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9939	0,0212
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4415						
Mayo-Stadium I	3/47 (6,4%)	NA [16,43; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,10; 1,65] p=0,2099	0,1946
Mayo-Stadium II	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	12/80 (15,0%)	NA [18,66; NA]	0,35 [0,11; 1,08] p=0,0672	0,0554
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA]	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,82] p=0,0319	0,0084
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7624						
Liste A	6/147 (4,1%)	NA [NA; NA]	18/146 (12,3%)	NA [18,66; NA]	0,29 [0,12; 0,74] p=0,0095	0,0058
Liste B	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [14,06; NA]	0,22 [0,05; 1,03] p=0,0541	0,0343
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5329						
<60 ml/min	1/69 (1,4%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,02; 1,25] p=0,0789	0,0421
>=60 ml/min	7/126 (5,6%)	NA [NA; NA]	20/131 (15,3%)	NA [18,66; NA]	0,30 [0,13; 0,72] p=0,0069	0,0042

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1105						
ja	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6%)	NA [18,66; NA]	0,17 [0,06; 0,50] p=0,0012	0,0002
nein	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,17; 2,18] p=0,4502	0,4452
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9206						
Stadium I	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	18,66 [13,44; NA]	0,11 [0,01; 0,92] p=0,0416	0,0142
Stadium II	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,89] p=0,0346	0,0185
Stadium III	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984	0,3642
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9900						
anomal	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/15 (20,0%)	NA [7,82; NA]	NA [NA; NA] p=0,9972	0,0947
normal	8/184 (4,3%)	NA [NA; NA]	23/178 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,14; 0,68] p=0,0036	0,0020
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4877						
ja	7/184 (3,8%)	NA [NA; NA]	22/171 (12,9%)	NA [18,66; NA]	0,27 [0,11; 0,63] p=0,0023	0,0011
nein	1/11 (9,1%)	NA [8,38; NA]	4/22 (18,2%)	NA [3,81; NA]	0,63 [0,07; 5,82] p=0,6824	0,6799
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,9931						
anomal	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9938	0,0132

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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
normal	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [14,59; NA]	0,16 [0,04; 0,74] p=0,0188	0,0074
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3452						
Hochrisiko	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [7,52; NA]	0,44 [0,07; 2,64] p=0,3676	0,3542
Standard- risiko	4/138 (2,9%)	NA [NA; NA]	22/147 (15,0%)	NA [18,66; NA]	0,17 [0,06; 0,49] p=0,0011	0,0002
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5144						
ECOG-PS 0	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,21] p=0,0996	0,0857
ECOG-PS >=1	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	18/122 (14,8%)	NA [18,66; NA]	0,22 [0,07; 0,65] p=0,0062	0,0027

HemPFSAnhang 4-I Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *HemPFS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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 (14.02.2020)						
HemPFS, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	34/195 (17,4%)	NA [NA; NA]	48/193 (24,9%)	NA [18,66; NA]	0,63 [0,40; 0,97] p=0,0383	0,0366
HemPFS, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5861						
männlich	21/108 (19,4%)	NA [NA; NA]	30/117 (25,6%)	NA [14,06; NA]	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2238	0,2214
weiblich	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	18/76 (23,7%)	NA [18,66; NA]	0,56 [0,27; 1,14] p=0,1082	0,1033
HemPFS, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6175						
<65 Jahre	13/108 (12,0%)	NA [NA; NA]	19/97 (19,6%)	NA [18,66; NA]	0,56 [0,28; 1,14] p=0,1119	0,1072
>=65 Jahre	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	29/96 (30,2%)	NA [13,47; NA]	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2407	0,2385
HemPFS, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0799						
weiß	27/151 (17,9%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [18,66; NA]	0,70 [0,42; 1,16] p=0,1651	0,1627
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	13/34 (38,2%)	13,47 [7,29; NA]	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0191	0,0102
andere	4/14 (28,6%)	NA [3,06; NA]	2/16 (12,5%)	NA [8,80; NA]	2,52 [0,46; 13,75] p=0,2870	0,2701
HemPFS, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3761						
<=65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	23/74 (31,1%)	18,66 [13,47; NA]	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0699	0,0648
>65 kg bis 85 kg	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	14/74 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8035	0,8035

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,14; 1,38] p=0,1593	0,1478
HemPFS, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7538						
Mayo-Stadium I	3/47 (6,4%)	NA [16,43; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,28] p=0,1093	0,0920
Mayo-Stadium II	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	18/80 (22,5%)	NA [18,66; NA]	0,65 [0,30; 1,38] p=0,2578	0,2540
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	20/72 (27,8%)	NA [NA; NA]	23/70 (32,9%)	15,44 [13,47; NA]	0,69 [0,38; 1,27] p=0,2372	0,2346
HemPFS, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9670						
Liste A	26/147 (17,7%)	NA [NA; NA]	36/146 (24,7%)	NA [15,44; NA]	0,64 [0,38; 1,05] p=0,0778	0,0752
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [13,44; NA]	0,62 [0,25; 1,52] p=0,2989	0,2944
HemPFS, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3433						
<60 ml/min	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	15/62 (24,2%)	NA [14,06; NA]	0,85 [0,42; 1,74] p=0,6603	0,6600
>=60 ml/min	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	33/131 (25,2%)	NA [18,66; NA]	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0258	0,0233
HemPFS, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9563						
ja	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	40/137 (29,2%)	18,66 [14,59; NA]	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0594	0,0572
nein	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,17; 1,63] p=0,2684	0,2603
HemPFS, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0446						
Stadium I	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	11/36 (30,6%)	18,66 [13,44; NA]	0,16 [0,03; 0,71] p=0,0160	0,0057

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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
Stadium II	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,18; 1,15] p=0,0960	0,0879
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [9,13; NA]	2/18 (11,1%)	NA [15,44; NA]	2,53 [0,46; 13,96] p=0,2879	0,2716
HemPFS, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7352						
anomal	2/11 (18,2%)	NA [9,13; NA]	4/15 (26,7%)	NA [7,39; NA]	0,46 [0,08; 2,57] p=0,3785	0,3673
normal	32/184 (17,4%)	NA [NA; NA]	44/178 (24,7%)	NA [18,66; NA]	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0564	0,0544
HemPFS, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,1400						
ja	28/184 (15,2%)	NA [NA; NA]	38/171 (22,2%)	NA [18,66; NA]	0,63 [0,38; 1,02] p=0,0605	0,0583
nein	6/11 (54,5%)	1,73 [0,07; NA]	10/22 (45,5%)	3,98 [1,51; NA]	1,48 [0,50; 4,35] p=0,4816	0,4776
HemPFS, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5917						
anomal	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,16; 1,29] p=0,1371	0,1268
normal	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6%)	14,59 [11,56; NA]	0,27 [0,10; 0,72] p=0,0092	0,0052
HemPFS, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2346						
Hochrisiko	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	13,44 [2,46; NA]	0,19 [0,04; 0,92] p=0,0389	0,0217
Standard- risiko	21/138 (15,2%)	NA [NA; NA]	38/147 (25,9%)	18,66 [15,44; NA]	0,52 [0,31; 0,89] p=0,0169	0,0150
HemPFS, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6906						
ECOG-PS 0	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,24; 1,27] p=0,1643	0,1582

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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
ECOG-PS ≥1	24/105 (22,9%)	NA [NA; NA]	35/122 (28,7%)	18,66 [14,06; NA]	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1818	0,1794

Ansprechrate CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Anhang 4-I Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt

Ansprechrate CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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 (14.02.2020)					
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	98/195 (50,3%)	29/193 (15,0%)	5,82 [3,56; 9,52] p<0,0001	3,33 [2,32; 4,77] p<0,0001	35,20% [26,60%; 43,80%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1390					
männlich	56/108 (51,9%)	14/117 (12,0%)	7,92 [4,04; 15,54] p<0,0001	4,33 [2,57; 7,32] p<0,0001	39,90% [28,80%; 51,00%] p<0,0001
weiblich	42/87 (48,3%)	15/76 (19,7%)	3,80 [1,88; 7,67] p=0,0001	2,45 [1,48; 4,04] p=0,0005	28,50% [14,70%; 42,30%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8611					
<65 Jahre	58/108 (53,7%)	17/97 (17,5%)	5,46 [2,86; 10,41] p<0,0001	3,06 [1,92; 4,88] p<0,0001	36,20% [24,10%; 48,20%] p<0,0001
>=65 Jahre	40/87 (46,0%)	12/96 (12,5%)	5,96 [2,85; 12,45] p<0,0001	3,68 [2,07; 6,54] p<0,0001	33,50% [21,10%; 45,90%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1843					
weiß	75/151 (49,7%)	23/143 (16,1%)	5,15 [2,98; 8,91] p<0,0001	3,09 [2,06; 4,64] p<0,0001	33,60% [23,60%; 43,60%] p<0,0001
asiatisch	18/30 (60,0%)	3/34 (8,8%)	15,50 [3,85; 62,36] p<0,0001	6,80 [2,22; 20,83] p=0,0008	51,20% [31,20%; 71,10%] p<0,0001
andere	5/14 (35,7%)	3/16 (18,8%)	2,41 [0,46; 12,72] p=0,3027	1,91 [0,55; 6,57] p=0,3079	17,00% [-14,60%; 48,50%] p=0,2920

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1885					
<=65 kg	30/62 (48,4%)	7/74 (9,5%)	8,97 [3,56; 22,61] p<0,0001	5,12 [2,42; 10,83] p<0,0001	38,90% [24,80%; 53,00%] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	48/96 (50,0%)	9/74 (12,2%)	7,22 [3,23; 16,13] p<0,0001	4,11 [2,16; 7,83] p<0,0001	37,80% [25,40%; 50,30%] p<0,0001
>85 kg	20/37 (54,1%)	13/45 (28,9%)	2,90 [1,16; 7,22] p=0,0215	1,87 [1,08; 3,23] p=0,0246	25,20% [4,40%; 46,00%] p=0,0178
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1112					
Mayo-Stadium I	22/47 (46,8%)	11/43 (25,6%)	2,56 [1,05; 6,25] p=0,0379	1,83 [1,01; 3,31] p=0,0462	21,20% [1,90%; 40,60%] p=0,0314
Mayo-Stadium II	39/76 (51,3%)	11/80 (13,8%)	6,61 [3,03; 14,41] p<0,0001	3,73 [2,07; 6,74] p<0,0001	37,60% [24,00%; 51,10%] p<0,0001
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	7/70 (10,0%)	9,51 [3,84; 23,57] p<0,0001	5,14 [2,46; 10,75] p<0,0001	41,40% [27,90%; 54,90%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7061					
Liste A	74/147 (50,3%)	21/146 (14,4%)	6,03 [3,43; 10,61] p<0,0001	3,50 [2,28; 5,36] p<0,0001	36,00% [26,10%; 45,80%] p<0,0001
Liste B	24/48 (50,0%)	8/47 (17,0%)	4,88 [1,89; 12,58] p=0,0007	2,94 [1,47; 5,87] p=0,0023	33,00% [15,20%; 50,70%] p=0,0003
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6096					
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	9/62 (14,5%)	4,80 [2,05; 11,25] p=0,0002	3,10 [1,60; 5,98] p=0,0008	30,40% [15,80%; 45,10%] p<0,0001
>=60 ml/min	67/126 (53,2%)	20/131 (15,3%)	6,30 [3,49; 11,38] p<0,0001	3,48 [2,25; 5,38] p<0,0001	37,90% [27,20%; 48,60%] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1604					
ja	73/140 (52,1%)	18/137 (13,1%)	7,20 [3,97; 13,08] p<0,0001	3,97 [2,51; 6,28] p<0,0001	39,00% [29,00%; 49,00%] p<0,0001
nein	25/55 (45,5%)	11/56 (19,6%)	3,41 [1,46; 7,95] p=0,0038	2,31 [1,26; 4,23] p=0,0064	25,80% [9,00%; 42,60%] p=0,0026
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0168					
Stadium I	20/39 (51,3%)	4/36 (11,1%)	8,42 [2,50; 28,36] p=0,0002	4,62 [1,74; 12,21] p=0,0021	40,20% [21,40%; 58,90%] p<0,0001
Stadium II	38/56 (67,9%)	11/60 (18,3%)	9,40 [3,97; 22,26] p<0,0001	3,70 [2,11; 6,50] p<0,0001	49,50% [33,90%; 65,20%] p<0,0001
Stadium III	6/19 (31,6%)	6/18 (33,3%)	0,92 [0,23; 3,66] p=0,9105	0,95 [0,37; 2,40] p=0,9093	-1,80% [-31,90%; 28,40%] p=0,9093
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0685					
anomal	5/11 (45,5%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,50% [16,00%; 74,90%] p=0,0025
normal	93/184 (50,5%)	29/178 (16,3%)	5,25 [3,21; 8,59] p<0,0001	3,10 [2,16; 4,46] p<0,0001	34,30% [25,20%; 43,30%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=1,0000					
ja	98/184 (53,3%)	29/171 (17,0%)	5,58 [3,41; 9,14] p<0,0001	3,14 [2,19; 4,49] p<0,0001	36,30% [27,20%; 45,40%] p<0,0001
nein	0/11 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0706					
anomal	27/51 (52,9%)	4/55 (7,3%)	14,34 [4,51; 45,61] p<0,0001	7,28 [2,74; 19,37] p<0,0001	45,70% [30,30%; 61,00%] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
normal	21/44 (47,7%)	10/52 (19,2%)	3,83 [1,55; 9,51] p=0,0031	2,48 [1,31; 4,69] p=0,0052	28,50% [10,30%; 46,70%] p=0,0022
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0525					
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,20% [17,80%; 64,60%] p=0,0006
Standardrisiko	71/138 (51,4%)	25/147 (17,0%)	5,17 [3,00; 8,91] p<0,0001	3,02 [2,04; 4,48] p<0,0001	34,40% [24,10%; 44,80%] p<0,0001
Ansprechrate CHR nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5120					
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	12/71 (16,9%)	4,70 [2,23; 9,91] p<0,0001	2,89 [1,66; 5,05] p=0,0002	32,00% [18,50%; 45,50%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	54/105 (51,4%)	17/122 (13,9%)	6,54 [3,45; 12,40] p<0,0001	3,69 [2,29; 5,96] p<0,0001	37,50% [26,10%; 48,90%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	108/195 (55,4%)	42/193 (21,8%)	4,55 [2,90; 7,13] p<0,0001	2,54 [1,89; 3,41] p<0,0001	33,60% [24,50%; 42,60%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2094					
männlich	60/108 (55,6%)	21/117 (17,9%)	5,71 [3,12; 10,47] p<0,0001	3,10 [2,03; 4,72] p<0,0001	37,60% [25,90%; 49,30%] p<0,0001
weiblich	48/87 (55,2%)	21/76 (27,6%)	3,22 [1,67; 6,22] p=0,0004	2,00 [1,32; 3,01] p=0,0010	27,50% [13,00%; 42,00%] p=0,0002
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7139					
<65 Jahre	65/108 (60,2%)	26/97 (26,8%)	4,13 [2,28; 7,46] p<0,0001	2,25 [1,56; 3,23] p<0,0001	33,40% [20,60%; 46,10%] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
>=65 Jahre	43/87 (49,4%)	16/96 (16,7%)	4,89 [2,47; 9,66] p<0,0001	2,97 [1,81; 4,87] p<0,0001	32,80% [19,90%; 45,60%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2082					
weiß	84/151 (55,6%)	34/143 (23,8%)	4,02 [2,44; 6,63] p<0,0001	2,34 [1,69; 3,24] p<0,0001	31,90% [21,30%; 42,40%] p<0,0001
asiatisch	18/30 (60,0%)	4/34 (11,8%)	11,25 [3,15; 40,20] p<0,0001	5,10 [1,94; 13,40] p=0,0009	48,20% [27,60%; 68,80%] p<0,0001
andere	6/14 (42,9%)	4/16 (25,0%)	2,25 [0,48; 10,60] p=0,3088	1,71 [0,60; 4,86] p=0,3107	17,90% [-15,60%; 51,40%] p=0,2961
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0745					
<=65 kg	34/62 (54,8%)	10/74 (13,5%)	7,77 [3,38; 17,88] p<0,0001	4,06 [2,19; 7,54] p<0,0001	41,30% [26,70%; 56,00%] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	53/96 (55,2%)	14/74 (18,9%)	5,28 [2,60; 10,71] p<0,0001	2,92 [1,76; 4,83] p<0,0001	36,30% [22,90%; 49,70%] p<0,0001
>85 kg	21/37 (56,8%)	18/45 (40,0%)	1,97 [0,81; 4,76] p=0,1329	1,42 [0,90; 2,24] p=0,1319	16,80% [-4,70%; 38,20%] p=0,1256
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0364					
Mayo-Stadium I	23/47 (48,9%)	13/43 (30,2%)	2,21 [0,93; 5,26] p=0,0720	1,62 [0,94; 2,78] p=0,0804	18,70% [-1,10%; 38,50%] p=0,0643
Mayo-Stadium II	42/76 (55,3%)	20/80 (25,0%)	3,71 [1,88; 7,30] p=0,0001	2,21 [1,44; 3,40] p=0,0003	30,30% [15,60%; 44,90%] p<0,0001
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	43/72 (59,7%)	9/70 (12,9%)	10,05 [4,32; 23,36] p<0,0001	4,64 [2,45; 8,80] p<0,0001	46,90% [33,10%; 60,60%] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8800					
Liste A	81/147 (55,1%)	31/146 (21,2%)	4,55 [2,73; 7,60] p<0,0001	2,60 [1,84; 3,66] p<0,0001	33,90% [23,40%; 44,30%] p<0,0001
Liste B	27/48 (56,3%)	11/47 (23,4%)	4,21 [1,74; 10,18] p=0,0012	2,40 [1,35; 4,27] p=0,0028	32,80% [14,30%; 51,40%] p=0,0005
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7417					
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	11/62 (17,7%)	5,06 [2,26; 11,31] p<0,0001	2,94 [1,64; 5,26] p=0,0003	34,40% [19,30%; 49,60%] p<0,0001
>=60 ml/min	72/126 (57,1%)	31/131 (23,7%)	4,30 [2,52; 7,35] p<0,0001	2,42 [1,71; 3,40] p<0,0001	33,50% [22,20%; 44,80%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0830					
ja	82/140 (58,6%)	27/137 (19,7%)	5,76 [3,36; 9,87] p<0,0001	2,97 [2,06; 4,28] p<0,0001	38,90% [28,30%; 49,40%] p<0,0001
nein	26/55 (47,3%)	15/56 (26,8%)	2,45 [1,11; 5,42] p=0,0260	1,76 [1,05; 2,95] p=0,0307	20,50% [2,90%; 38,10%] p=0,0223
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0366					
Stadium I	21/39 (53,8%)	5/36 (13,9%)	7,23 [2,33; 22,51] p=0,0003	3,88 [1,63; 9,20] p=0,0021	40,00% [20,70%; 59,30%] p<0,0001
Stadium II	41/56 (73,2%)	17/60 (28,3%)	6,91 [3,06; 15,63] p<0,0001	2,58 [1,68; 3,98] p<0,0001	44,90% [28,60%; 61,10%] p<0,0001
Stadium III	6/19 (31,6%)	6/18 (33,3%)	0,92 [0,23; 3,66] p=0,9105	0,95 [0,37; 2,40] p=0,9093	-1,80% [-31,90%; 28,40%] p=0,9093
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0215					
anomal	6/11 (54,5%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	54,50% [25,10%; 84,00%] p=0,0003

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	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
normal	102/184 (55,4%)	42/178 (23,6%)	4,03 [2,56; 6,33] p<0,0001	2,35 [1,75; 3,15] p<0,0001	31,80% [22,30%; 41,40%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=NA					
ja	108/184 (58,7%)	42/171 (24,6%)	4,37 [2,77; 6,88] p<0,0001	2,39 [1,79; 3,19] p<0,0001	34,10% [24,50%; 43,70%] p<0,0001
nein	0/11 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6271					
anomal	28/51 (54,9%)	11/55 (20,0%)	4,87 [2,06; 11,52] p=0,0002	2,75 [1,53; 4,92] p=0,0007	34,90% [17,60%; 52,20%] p<0,0001
normal	24/44 (54,5%)	13/52 (25,0%)	3,60 [1,52; 8,54] p=0,0032	2,18 [1,27; 3,75] p=0,0048	29,50% [10,70%; 48,40%] p=0,0021
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1742					
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	1/19 (5,3%)	16,00 [1,73; 148,43] p=0,0044	8,94 [1,24; 64,32] p=0,0296	41,80% [16,00%; 67,60%] p=0,0015
Standardrisiko	77/138 (55,8%)	36/147 (24,5%)	3,89 [2,35; 6,44] p<0,0001	2,28 [1,65; 3,14] p<0,0001	31,30% [20,50%; 42,10%] p<0,0001
Ansprechrate CHR gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1319					
ECOG-PS 0	47/90 (52,2%)	19/71 (26,8%)	2,99 [1,53; 5,84] p=0,0011	1,95 [1,27; 3,01] p=0,0025	25,50% [10,90%; 40,00%] p=0,0006
ECOG-PS ≥1	61/105 (58,1%)	23/122 (18,9%)	5,97 [3,29; 10,84] p<0,0001	3,08 [2,06; 4,61] p<0,0001	39,20% [27,50%; 51,00%] p<0,0001

Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)Anhang 4-I Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 (14.02.2020)					
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	108/195 (55,4%)	2,86 [2,00; 3,29]	42/193 (21,8%)	5,62 [4,67; 7,52]	2,48 [1,68; 3,66] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=<0,0001					
männlich	60/108 (55,6%)	2,79 [1,91; 3,29]	21/117 (17,9%)	7,39 [5,49; 10,41]	4,76 [2,78; 8,13] p<0,0001
weiblich	48/87 (55,2%)	2,99 [2,00; 3,98]	21/76 (27,6%)	4,73 [1,91; 5,13]	1,05 [0,62; 1,77] p=0,8486
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3009					
<65 Jahre	65/108 (60,2%)	3,09 [1,97; 4,70]	26/97 (26,8%)	5,06 [4,47; 9,46]	2,01 [1,27; 3,17] p=0,0028
>=65 Jahre	43/87 (49,4%)	2,83 [1,97; 3,15]	16/96 (16,7%)	7,39 [5,13; 10,41]	3,15 [1,73; 5,75] p=0,0002
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1372					
weiß	84/151 (55,6%)	2,83 [2,00; 3,48]	34/143 (23,8%)	5,49 [4,47; 9,46]	2,04 [1,36; 3,04] p=0,0005
asiatisch	18/30 (60,0%)	1,97 [1,02; 3,15]	4/34 (11,8%)	7,42 [2,83; 7,42]	7,78 [2,27; 26,62] p=0,0011
andere	6/14 (42,9%)	5,58 [0,99; 8,12]	4/16 (25,0%)	5,06 [0,99; NA]	1,17 [0,31; 4,41] p=0,8205

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7254					
<=65 kg	34/62 (54,8%)	2,99 [1,94; 3,75]	10/74 (13,5%)	7,42 [5,06; 9,69]	2,79 [1,37; 5,67] p=0,0046
>65 kg bis 85 kg	53/96 (55,2%)	2,83 [1,97; 3,12]	14/74 (18,9%)	5,13 [3,71; 10,41]	2,31 [1,28; 4,16] p=0,0056
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,67 [1,91; 5,55]	18/45 (40,0%)	5,62 [3,98; 7,52]	1,97 [1,03; 3,77] p=0,0400
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0758					
Mayo-Stadium I	23/47 (48,9%)	3,75 [2,00; 5,62]	13/43 (30,2%)	4,47 [2,79; 6,60]	1,27 [0,64; 2,54] p=0,4907
Mayo-Stadium II	42/76 (55,3%)	2,40 [1,94; 3,29]	20/80 (25,0%)	7,42 [4,73; 9,69]	2,73 [1,56; 4,77] p=0,0004
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	43/72 (59,7%)	2,83 [1,91; 3,75]	9/70 (12,9%)	7,39 [3,98; NA]	3,67 [1,78; 7,55] p=0,0004
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5774					
Liste A	81/147 (55,1%)	2,83 [2,00; 3,48]	31/146 (21,2%)	5,06 [4,47; 9,46]	2,19 [1,45; 3,33] p=0,0002
Liste B	27/48 (56,3%)	2,86 [1,91; 4,70]	11/47 (23,4%)	6,60 [5,13; 9,69]	2,94 [1,40; 6,18] p=0,0044
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3471					
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	2,99 [2,00; 3,98]	11/62 (17,7%)	5,62 [2,83; 6,60]	1,77 [0,90; 3,52] p=0,1007
>=60 ml/min	72/126 (57,1%)	2,83 [1,94; 3,29]	31/131 (23,7%)	7,39 [4,60; 9,46]	2,54 [1,66; 3,90] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0739					
ja	82/140 (58,6%)	2,83 [1,94; 2,99]	27/137 (19,7%)	7,39 [4,67; 9,46]	2,80 [1,81; 4,33] p<0,0001
nein	26/55 (47,3%)	3,15 [2,00; 4,73]	15/56 (26,8%)	5,49 [2,79; 7,42]	1,44 [0,76; 2,76] p=0,2672
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4682					
Stadium I	21/39 (53,8%)	2,83 [1,94; 4,70]	5/36 (13,9%)	10,41 [5,13; 10,41]	3,04 [1,13; 8,16] p=0,0278
Stadium II	41/56 (73,2%)	2,04 [1,94; 3,12]	17/60 (28,3%)	4,47 [2,79; 7,52]	2,07 [1,16; 3,71] p=0,0145
Stadium III	6/19 (31,6%)	3,48 [1,91; 5,58]	6/18 (33,3%)	2,83 [0,99; 6,60]	1,58 [0,44; 5,68] p=0,4834
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9792					
anomal	6/11 (54,5%)	4,67 [1,05; 12,62]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
normal	102/184 (55,4%)	2,83 [2,00; 3,15]	42/178 (23,6%)	5,49 [4,60; 7,42]	2,28 [1,59; 3,28] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=NA					
ja	108/184 (58,7%)	2,83 [2,00; 3,29]	42/171 (24,6%)	5,62 [4,67; 7,52]	2,31 [1,62; 3,31] p<0,0001
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1037					
anomal	28/51 (54,9%)	1,94 [1,05; 2,89]	11/55 (20,0%)	7,42 [4,60; 9,46]	4,44 [2,08; 9,47] p=0,0001

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
normal	24/44 (54,5%)	3,12 [1,97; 4,27]	13/52 (25,0%)	5,13 [3,71; 10,41]	2,05 [1,02; 4,11] p=0,0437
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3944					
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	2,86 [0,95; 5,85]	1/19 (5,3%)	9,46 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	77/138 (55,8%)	2,99 [2,00; 3,75]	36/147 (24,5%)	5,49 [4,60; 7,52]	2,17 [1,45; 3,22] p=0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1429					
ECOG-PS 0	47/90 (52,2%)	3,15 [2,76; 4,73]	19/71 (26,8%)	5,49 [2,83; 7,52]	1,74 [1,02; 2,98] p=0,0435
ECOG-PS ≥1	61/105 (58,1%)	2,04 [1,91; 2,86]	23/122 (18,9%)	5,62 [4,67; 10,41]	2,92 [1,80; 4,74] p<0,0001

Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, des dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Anhang 4-I Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN; der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 (14.02.2020)					
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert) Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	149/195 (76,4%)	0,76 [0,62; 0,85]	70/193 (36,3%)	NA [11,17; NA]	3,54 [2,64; 4,75] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert) Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9887					
männlich	78/108 (72,2%)	0,79 [0,62; 1,91]	40/117 (34,2%)	NA [5,62; NA]	3,41 [2,32; 5,00] p<0,0001
weiblich	71/87 (81,6%)	0,66 [0,53; 0,79]	30/76 (39,5%)	NA [2,04; NA]	3,32 [2,16; 5,10] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1475					
<65 Jahre	86/108 (79,6%)	0,72 [0,53; 0,79]	33/97 (34,0%)	NA [11,17; NA]	4,10 [2,73; 6,15] p<0,0001
≥65 Jahre	63/87 (72,4%)	0,85 [0,62; 1,91]	37/96 (38,5%)	NA [2,83; NA]	2,77 [1,84; 4,17] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7841					
weiß	111/151 (73,5%)	0,79 [0,66; 1,08]	50/143 (35,0%)	NA [5,62; NA]	3,28 [2,34; 4,59] p<0,0001
asiatisch	27/30 (90,0%)	0,54 [0,33; 0,85]	14/34 (41,2%)	NA [1,91; NA]	3,79 [1,97; 7,29] p<0,0001
andere	11/14 (78,6%)	0,76 [0,33; 2,79]	6/16 (37,5%)	NA [1,84; NA]	4,11 [1,50; 11,29] p=0,0061

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1785					
<=65 kg	52/62 (83,9%)	0,59 [0,39; 0,79]	24/74 (32,4%)	NA [4,67; NA]	4,68 [2,86; 7,64] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	69/96 (71,9%)	0,76 [0,62; 1,91]	27/74 (36,5%)	NA [3,71; NA]	3,02 [1,93; 4,73] p<0,0001
>85 kg	28/37 (75,7%)	0,99 [0,56; 2,86]	19/45 (42,2%)	11,17 [2,04; NA]	2,79 [1,54; 5,07] p=0,0007
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert) Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0535					
Mayo-Stadium I	37/47 (78,7%)	0,82 [0,53; 2,17]	23/43 (53,5%)	2,89 [1,87; NA]	1,92 [1,14; 3,23] p=0,0143
Mayo-Stadium II	58/76 (76,3%)	0,76 [0,56; 1,02]	26/80 (32,5%)	NA [11,17; NA]	4,04 [2,54; 6,45] p<0,0001
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	54/72 (75,0%)	0,76 [0,53; 0,99]	21/70 (30,0%)	NA [3,75; NA]	4,45 [2,67; 7,43] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5433					
Liste A	108/147 (73,5%)	0,79 [0,62; 1,87]	51/146 (34,9%)	NA [11,17; NA]	3,25 [2,33; 4,55] p<0,0001
Liste B	41/48 (85,4%)	0,61 [0,39; 0,85]	19/47 (40,4%)	NA [2,79; NA]	3,98 [2,29; 6,91] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9526					
<60 ml/min	52/69 (75,4%)	0,72 [0,56; 1,02]	23/62 (37,1%)	NA [2,83; NA]	3,35 [2,04; 5,49] p<0,0001
>=60 ml/min	97/126 (77,0%)	0,76 [0,56; 1,05]	47/131 (35,9%)	NA [11,17; NA]	3,41 [2,40; 4,85] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0410					
ja	106/140 (75,7%)	0,76 [0,59; 0,95]	41/137 (29,9%)	NA [11,17; NA]	4,25 [2,96; 6,12] p<0,0001
nein	43/55 (78,2%)	0,76 [0,49; 1,91]	29/56 (51,8%)	2,89 [1,91; NA]	2,24 [1,40; 3,60] p=0,0008
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9805					
Stadium I	30/39 (76,9%)	0,59 [0,36; 1,05]	14/36 (38,9%)	NA [1,94; NA]	3,14 [1,66; 5,96] p=0,0005
Stadium II	50/56 (89,3%)	0,76 [0,49; 0,85]	26/60 (43,3%)	NA [1,94; NA]	3,31 [2,06; 5,34] p<0,0001
Stadium III	14/19 (73,7%)	0,53 [0,30; 0,95]	9/18 (50,0%)	2,83 [1,02; NA]	2,98 [1,27; 6,99] p=0,0118
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1552					
anomal	7/11 (63,6%)	1,91 [0,53; NA]	1/15 (6,7%)	NA [3,71; NA]	15,34 [1,87; 126,05] p=0,0110
normal	142/184 (77,2%)	0,76 [0,59; 0,82]	69/178 (38,8%)	NA [4,47; NA]	3,22 [2,41; 4,30] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9731					
ja	148/184 (80,4%)	0,76 [0,59; 0,85]	70/171 (40,9%)	NA [4,47; NA]	3,20 [2,40; 4,26] p<0,0001
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,30; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2102					
anomal	41/51 (80,4%)	0,82 [0,53; 1,91]	13/55 (23,6%)	NA [11,17; NA]	5,64 [3,00; 10,62] p<0,0001
normal	36/44	0,62	23/52	4,47	3,38

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
	(81,8%)	[0,36; 1,84]	(44,2%)	[1,94; NA]	[1,99; 5,74] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5661					
Hochrisiko	12/17 (70,6%)	0,95 [0,33; 2,86]	7/19 (36,8%)	NA [1,87; NA]	2,41 [0,94; 6,17] p=0,0669
Standardrisiko	106/138 (76,8%)	0,76 [0,59; 1,02]	55/147 (37,4%)	NA [4,47; NA]	3,30 [2,38; 4,58] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0745					
ECOG-PS 0	71/90 (78,9%)	0,77 [0,53; 1,91]	33/71 (46,5%)	4,67 [1,94; NA]	2,56 [1,69; 3,88] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	78/105 (74,3%)	0,76 [0,56; 0,95]	37/122 (30,3%)	NA [11,17; NA]	4,24 [2,85; 6,30] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	138/195 (70,8%)	1,91 [1,05; 2,04]	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	5,63 [3,90; 8,13] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6552					
männlich	71/108 (65,7%)	1,91 [1,84; 2,86]	23/117 (19,7%)	NA [NA; NA]	5,13 [3,20; 8,23] p<0,0001
weiblich	67/87 (77,0%)	1,87 [0,76; 2,14]	16/76 (21,1%)	NA [NA; NA]	5,78 [3,34; 10,03] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5071					
<65 Jahre	81/108 (75,0%)	1,84 [0,79; 2,14]	20/97 (20,6%)	NA [NA; NA]	6,09 [3,72; 9,98] p<0,0001
≥65 Jahre	57/87 (65,5%)	1,94 [1,84; 2,86]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	4,74 [2,81; 7,99] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1939					
weiß	103/151 (68,2%)	1,94 [1,84; 2,83]	28/143 (19,6%)	NA [NA; NA]	5,08 [3,34; 7,73] p<0,0001
asiatisch	27/30 (90,0%)	0,72 [0,53; 1,91]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	11,28 [4,54; 28,02] p<0,0001
andere	8/14 (57,1%)	2,00 [0,53; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,91; NA]	3,39 [1,09; 10,60] p=0,0355
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0865					
≤65 kg	50/62 (80,6%)	1,05 [0,62; 1,97]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	9,87 [5,08; 19,18] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	63/96 (65,6%)	1,94 [1,84; 2,83]	16/74 (21,6%)	NA [NA; NA]	4,44 [2,56; 7,70] p<0,0001
>85 kg	25/37 (67,6%)	1,91 [0,79; 4,70]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,84; 7,34] p=0,0002
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0973					
Mayo-Stadium I	36/47 (76,6%)	1,97 [0,79; 2,86]	15/43 (34,9%)	NA [4,60; NA]	3,12 [1,70; 5,73] p=0,0002
Mayo-Stadium II	52/76 (68,4%)	1,94 [1,02; 2,86]	14/80 (17,5%)	NA [NA; NA]	6,22 [3,43; 11,27] p<0,0001
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	50/72 (69,4%)	1,02 [0,76; 2,00]	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]	7,93 [4,01; 15,71] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8530					
Liste A	99/147 (67,3%)	1,94 [1,87; 2,83]	26/146 (17,8%)	NA [NA; NA]	5,62 [3,64; 8,68] p<0,0001
Liste B	39/48 (81,3%)	0,99 [0,72; 1,97]	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	5,43 [2,87; 10,30]

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
					p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1632					
<60 ml/min	49/69 (71,0%)	1,94 [0,95; 2,86]	8/62 (12,9%)	NA [NA; NA]	8,71 [4,11; 18,46] p<0,0001
≥60 ml/min	89/126 (70,6%)	1,91 [0,95; 2,00]	31/131 (23,7%)	NA [NA; NA]	4,60 [3,05; 6,94] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0446					
ja	98/140 (70,0%)	1,91 [0,95; 2,00]	21/137 (15,3%)	NA [NA; NA]	7,18 [4,47; 11,54] p<0,0001
nein	40/55 (72,7%)	2,00 [0,79; 2,99]	18/56 (32,1%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,96; 6,01] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2675					
Stadium I	28/39 (71,8%)	0,99 [0,56; 2,83]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	5,53 [2,40; 12,72] p<0,0001
Stadium II	46/56 (82,1%)	1,84 [0,66; 2,00]	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	4,52 [2,58; 7,92] p<0,0001
Stadium III	13/19 (68,4%)	1,91 [0,53; 3,78]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	23,49 [3,05; 180,86] p=0,0024
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9746					
anomal	8/11 (72,7%)	1,48 [0,53; 3,65]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
normal	130/184 (70,7%)	1,91 [1,02; 2,14]	39/178 (21,9%)	NA [NA; NA]	4,99 [3,48; 7,16] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9789					
ja	137/184 (74,5%)	1,91 [1,02; 2,00]	39/171 (22,8%)	NA [NA; NA]	5,17 [3,61; 7,40] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,30; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1598					
anomal	37/51 (72,5%)	2,00 [1,05; 2,99]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	16,13 [5,71; 45,51] p<0,0001
normal	36/44 (81,8%)	0,99 [0,59; 2,00]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	6,95 [3,62; 13,35] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,8805					
Hochrisiko	12/17 (70,6%)	1,91 [0,36; 3,75]	3/19 (15,8%)	NA [4,93; NA]	5,61 [1,56; 20,16] p=0,0082
Standardrisiko	100/138 (72,5%)	1,91 [0,99; 2,04]	31/147 (21,1%)	NA [NA; NA]	5,49 [3,66; 8,24] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC≤20 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9204					
ECOG-PS 0	67/90 (74,4%)	1,91 [0,99; 2,83]	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	5,52 [3,14; 9,70] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	71/105 (67,6%)	1,91 [0,82; 2,14]	24/122 (19,7%)	NA [NA; NA]	5,51 [3,46; 8,79] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	125/195 (64,1%)	1,94 [1,87; 2,83]	59/193 (30,6%)	NA [NA; NA]	2,90 [2,11; 3,97] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5478					
männlich	68/108 (63,0%)	2,37 [1,91; 2,89]	34/117 (29,1%)	NA [NA; NA]	3,08 [2,04; 4,66] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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	57/87 (65,5%)	1,91 [0,99; 2,79]	25/76 (32,9%)	NA [3,75; NA]	2,45 [1,53; 3,93] p=0,0002
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2231					
<65 Jahre	71/108 (65,7%)	1,94 [0,99; 2,83]	27/97 (27,8%)	NA [NA; NA]	3,33 [2,14; 5,20] p<0,0001
>=65 Jahre	54/87 (62,1%)	1,97 [1,22; 2,89]	32/96 (33,3%)	NA [3,75; NA]	2,31 [1,49; 3,58] p=0,0002
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7568					
weiß	93/151 (61,6%)	2,07 [1,91; 2,83]	41/143 (28,7%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,93; 4,02] p<0,0001
asiatisch	23/30 (76,7%)	0,94 [0,53; 1,94]	14/34 (41,2%)	NA [2,79; NA]	2,66 [1,36; 5,18] p=0,0041
andere	9/14 (64,3%)	2,00 [0,36; 8,90]	4/16 (25,0%)	NA [2,04; NA]	4,61 [1,40; 15,22] p=0,0122
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2433					
<=65 kg	47/62 (75,8%)	0,99 [0,66; 2,07]	22/74 (29,7%)	NA [4,70; NA]	3,88 [2,33; 6,45] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	1,97 [1,91; 3,61]	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,61; 4,48] p=0,0002
>85 kg	22/37 (59,5%)	2,83 [0,95; 6,74]	17/45 (37,8%)	7,39 [3,71; NA]	1,98 [1,05; 3,74] p=0,0343
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0101					
Mayo-Stadium I	28/47 (59,6%)	3,06 [1,87; NA]	20/43 (46,5%)	4,47 [2,00; NA]	1,33 [0,75; 2,37] p=0,3272
Mayo-Stadium II	48/76 (63,2%)	1,94 [1,05; 2,89]	22/80 (27,5%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,94; 5,33] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	49/72 (68,1%)	1,91 [0,89; 2,00]	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	4,42 [2,54; 7,71] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3204					
Liste A	89/147 (60,5%)	2,00 [1,91; 2,89]	44/146 (30,1%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,77; 3,65] p<0,0001
Liste B	36/48 (75,0%)	1,87 [0,72; 2,79]	15/47 (31,9%)	NA [4,01; NA]	3,69 [2,00; 6,78] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8807					
<60 ml/min	43/69 (62,3%)	1,97 [0,95; 2,79]	19/62 (30,6%)	NA [3,75; NA]	2,65 [1,54; 4,54] p=0,0004
>=60 ml/min	82/126 (65,1%)	1,94 [1,22; 2,86]	40/131 (30,5%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,97; 4,20] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0049					
ja	93/140 (66,4%)	1,94 [0,99; 2,37]	34/137 (24,8%)	NA [NA; NA]	3,85 [2,60; 5,71] p<0,0001
nein	32/55 (58,2%)	2,92 [1,87; NA]	25/56 (44,6%)	NA [2,79; NA]	1,51 [0,89; 2,55] p=0,1236
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6342					
Stadium I	27/39 (69,2%)	1,02 [0,72; 2,83]	10/36 (27,8%)	NA [4,01; NA]	3,44 [1,66; 7,12] p=0,0009
Stadium II	44/56 (78,6%)	1,91 [0,85; 2,07]	26/60 (43,3%)	4,67 [2,83; NA]	2,33 [1,43; 3,79] p=0,0006
Stadium III	13/19 (68,4%)	1,02 [0,36; 2,76]	7/18 (38,9%)	NA [1,87; NA]	2,84 [1,13; 7,14] p=0,0267

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3292					
anomal	6/11 (54,5%)	2,83 [0,53; NA]	2/15 (13,3%)	NA [3,71; NA]	5,97 [1,20; 29,79] p=0,0295
normal	119/184 (64,7%)	1,94 [1,87; 2,83]	57/178 (32,0%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,95; 3,67] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9755					
ja	124/184 (67,4%)	1,94 [1,87; 2,83]	59/171 (34,5%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,92; 3,58] p<0,0001
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,30; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0434					
anomal	36/51 (70,6%)	2,00 [0,99; 3,78]	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	5,64 [2,79; 11,42] p<0,0001
normal	30/44 (68,2%)	1,91 [0,72; 2,92]	22/52 (42,3%)	4,70 [2,83; NA]	2,23 [1,28; 3,86] p=0,0045
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3418					
Hochrisiko	11/17 (64,7%)	2,79 [1,87; NA]	7/19 (36,8%)	4,01 [2,83; NA]	1,81 [0,70; 4,69] p=0,2230
Standardrisiko	90/138 (65,2%)	1,94 [1,02; 2,83]	47/147 (32,0%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,93; 3,91] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0425					
ECOG-PS 0	54/90 (60,0%)	2,83 [1,94; 3,81]	26/71 (36,6%)	NA [4,01; NA]	2,01 [1,26; 3,21] p=0,0035
ECOG-PS ≥1	71/105 (67,6%)	1,87 [0,99; 2,00]	33/122 (27,0%)	NA [NA; NA]	3,74 [2,47; 5,67] p<0,0001

Kardiale Ansprechrates (ITT, Therapiewechsel unzensiert) nach 6 Monaten

Anhang 4-I Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	49/195 (25,1%)	26/193 (13,5%)	2,29 [1,33; 3,96] p=0,0025	1,87 [1,23; 2,84] p=0,0032	11,70% [4,20%; 19,30%] p=0,0022
Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9061					
männlich	22/108 (20,4%)	13/117 (11,1%)	2,05 [0,97; 4,30] p=0,0561	1,83 [0,97; 3,46] p=0,0609	9,30% [-0,20%; 18,80%] p=0,0559
weiblich	27/87 (31,0%)	13/76 (17,1%)	2,18 [1,03; 4,62] p=0,0399	1,81 [1,01; 3,26] p=0,0462	13,90% [1,00%; 26,80%] p=0,0342
Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0312					
<65 Jahre	31/108 (28,7%)	9/97 (9,3%)	3,94 [1,76; 8,78] p=0,0005	3,09 [1,55; 6,17] p=0,0013	19,40% [9,10%; 29,70%] p=0,0002
>=65 Jahre	18/87 (20,7%)	17/96 (17,7%)	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6096	1,17 [0,64; 2,12] p=0,6089	3,00% [-8,50%; 14,40%] p=0,6094
Kardiale Ansprechrates nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2246					
weiß	39/151 (25,8%)	23/143 (16,1%)	1,82 [1,02; 3,23] p=0,0410	1,61 [1,01; 2,55] p=0,0444	9,70% [0,50%; 19,00%] p=0,0383
asiatisch	7/30 (23,3%)	1/34 (2,9%)	10,04 [1,16; 87,25] p=0,0146	7,93 [1,03; 60,83] p=0,0463	20,40% [4,20%; 36,60%] p=0,0134
andere	3/14 (21,4%)	2/16 (12,5%)	1,91 [0,27; 13,49] p=0,5198	1,71 [0,33; 8,83] p=0,5192	8,90% [-18,00%; 35,80%] p=0,5156

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1045					
<=65 kg	20/62 (32,3%)	7/74 (9,5%)	4,56 [1,77; 11,71] p=0,0009	3,41 [1,54; 7,53] p=0,0024	22,80% [9,40%; 36,20%] p=0,0009
>65 kg bis 85 kg	25/96 (26,0%)	15/74 (20,3%)	1,39 [0,67; 2,87] p=0,3805	1,28 [0,73; 2,26] p=0,3837	5,80% [-6,90%; 18,50%] p=0,3726
>85 kg	4/37 (10,8%)	4/45 (8,9%)	1,24 [0,29; 5,35] p=0,7718	1,22 [0,33; 4,53] p=0,7706	1,90% [-11,10%; 14,90%] p=0,7722
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	16/80 (20,0%)	2,33 [1,14; 4,79] p=0,0199	1,84 [1,09; 3,12] p=0,0233	16,80% [2,90%; 30,80%] p=0,0179
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	21/72 (29,2%)	10/70 (14,3%)	2,47 [1,07; 5,73] p=0,0325	2,04 [1,04; 4,02] p=0,0389	14,90% [1,60%; 28,20%] p=0,0285
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3213					
Liste A	34/147 (23,1%)	15/146 (10,3%)	2,63 [1,36; 5,07] p=0,0032	2,25 [1,28; 3,95] p=0,0047	12,90% [4,40%; 21,30%] p=0,0027
Liste B	15/48 (31,3%)	11/47 (23,4%)	1,49 [0,60; 3,70] p=0,3937	1,33 [0,69; 2,60] p=0,3949	7,80% [-10,00%; 25,70%] p=0,3888
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9975					
<60 ml/min	15/69 (21,7%)	7/62 (11,3%)	2,18 [0,82; 5,77] p=0,1116	1,93 [0,84; 4,41] p=0,1214	10,40% [-2,10%; 23,00%] p=0,1019
>=60 ml/min	34/126 (27,0%)	19/131 (14,5%)	2,18 [1,17; 4,07] p=0,0136	1,86 [1,12; 3,08] p=0,0160	12,50% [2,70%; 22,30%] p=0,0127

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=NA					
ja	49/140 (35,0%)	26/137 (19,0%)	2,30 [1,33; 3,99] p=0,0027	1,84 [1,22; 2,79] p=0,0037	16,00% [5,70%; 26,30%] p=0,0022
nein	0/55 (0,0%)	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7154					
Stadium I	14/39 (35,9%)	5/36 (13,9%)	3,47 [1,10; 10,96] p=0,0296	2,58 [1,03; 6,45] p=0,0420	22,00% [3,20%; 40,80%] p=0,0219
Stadium II	9/56 (16,1%)	5/60 (8,3%)	2,11 [0,66; 6,72] p=0,2031	1,93 [0,69; 5,41] p=0,2117	7,70% [-4,20%; 19,60%] p=0,2022
Stadium III	3/19 (15,8%)	2/18 (11,1%)	1,50 [0,22; 10,22] p=0,6815	1,42 [0,27; 7,54] p=0,6799	4,70% [-17,20%; 26,60%] p=0,6754
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1633					
anomal	2/11 (18,2%)	4/15 (26,7%)	0,61 [0,09; 4,14] p=0,6189	0,68 [0,15; 3,08] p=0,6188	-8,50% [-40,40%; 23,50%] p=0,6026
normal	47/184 (25,5%)	22/178 (12,4%)	2,43 [1,40; 4,24] p=0,0014	2,07 [1,30; 3,28] p=0,0021	13,20% [5,20%; 21,10%] p=0,0011
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2306					
ja	49/184 (26,6%)	25/171 (14,6%)	2,12 [1,24; 3,62] p=0,0054	1,82 [1,18; 2,81] p=0,0068	12,00% [3,70%; 20,30%] p=0,0045
nein	0/11 (0,0%)	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6052					
anomal	16/51 (31,4%)	10/55 (18,2%)	2,06 [0,83; 5,09] p=0,1165	1,73 [0,86; 3,45] p=0,1224	13,20% [-3,10%; 29,50%] p=0,1130

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
normal	9/44 (20,5%)	4/52 (7,7%)	3,09 [0,88; 10,83] p=0,0701	2,66 [0,88; 8,05] p=0,0834	12,80% [-1,20%; 26,70%] p=0,0729
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3541					
Hochrisiko	4/17 (23,5%)	1/19 (5,3%)	5,54 [0,55; 55,49] p=0,1188	4,47 [0,55; 36,19] p=0,1605	18,30% [-4,30%; 40,80%] p=0,1120
Standardrisiko	35/138 (25,4%)	22/147 (15,0%)	1,93 [1,07; 3,50] p=0,0286	1,70 [1,05; 2,74] p=0,0312	10,40% [1,10%; 19,70%] p=0,0280
Kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8993					
ECOG-PS 0	24/90 (26,7%)	10/71 (14,1%)	2,22 [0,98; 5,01] p=0,0529	1,89 [0,97; 3,70] p=0,0614	12,60% [0,40%; 24,80%] p=0,0433
ECOG-PS ≥1	25/105 (23,8%)	16/122 (13,1%)	2,07 [1,04; 4,13] p=0,0372	1,81 [1,03; 3,21] p=0,0405	10,70% [0,60%; 20,80%] p=0,0382

Kardiale Ansprechrates (ITT, Therapiewechsel unzensiert) GesamtAnhang 4-I Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	59/195 (30,3%)	41/193 (21,2%)	1,69 [1,05; 2,75] p=0,0321	1,43 [1,03; 1,99] p=0,0332	9,10% [0,90%; 17,40%] p=0,0305
HH Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7392					
männlich	28/108 (25,9%)	20/117 (17,1%)	1,70 [0,89; 3,24] p=0,1070	1,52 [0,91; 2,53] p=0,1100	8,80% [-1,90%; 19,50%] p=0,1062
weiblich	31/87 (35,6%)	21/76 (27,6%)	1,45 [0,74; 2,83] p=0,2758	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2792	8,00% [-6,20%; 22,20%] p=0,2703
Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0491					
<65 Jahre	35/108 (32,4%)	15/97 (15,5%)	2,62 [1,32; 5,18] p=0,0049	2,10 [1,22; 3,59] p=0,0072	16,90% [5,60%; 28,30%] p=0,0035
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	26/96 (27,1%)	1,03 [0,54; 1,97] p=0,9394	1,02 [0,64; 1,63] p=0,9392	0,50% [-12,40%; 13,40%] p=0,9392
Kardiale Ansprechrates Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6731					
weiß	48/151 (31,8%)	35/143 (24,5%)	1,44 [0,86; 2,40] p=0,1646	1,30 [0,90; 1,88] p=0,1670	7,30% [-2,90%; 17,60%] p=0,1615
asiatisch	7/30 (23,3%)	4/34 (11,8%)	2,28 [0,60; 8,74] p=0,2245	1,98 [0,64; 6,12] p=0,2333	11,60% [-7,00%; 30,20%] p=0,2231
andere	4/14 (28,6%)	2/16 (12,5%)	2,80 [0,43; 18,38] p=0,2804	2,29 [0,49; 10,64] p=0,2922	16,10% [-12,60%; 44,80%] p=0,2721

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1326					
<=65 kg	24/62 (38,7%)	15/74 (20,3%)	2,48 [1,16; 5,33] p=0,0183	1,91 [1,10; 3,31] p=0,0211	18,40% [3,20%; 33,60%] p=0,0174
>65 kg bis 85 kg	31/96 (32,3%)	18/74 (24,3%)	1,48 [0,75; 2,93] p=0,2569	1,33 [0,81; 2,18] p=0,2623	8,00% [-5,60%; 21,50%] p=0,2484
>85 kg	4/37 (10,8%)	8/45 (17,8%)	0,56 [0,15; 2,03] p=0,3774	0,61 [0,20; 1,86] p=0,3835	-7,00% [-22,00%; 8,00%] p=0,3625
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	24/80 (30,0%)	1,70 [0,88; 3,28] p=0,1163	1,40 [0,92; 2,15] p=0,1189	12,10% [-2,90%; 27,10%] p=0,1129
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	27/72 (37,5%)	17/70 (24,3%)	1,87 [0,91; 3,86] p=0,0898	1,54 [0,93; 2,57] p=0,0949	13,20% [-1,80%; 28,20%] p=0,0849
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9865					
Liste A	42/147 (28,6%)	29/146 (19,9%)	1,61 [0,94; 2,77] p=0,0825	1,44 [0,95; 2,18] p=0,0853	8,70% [-1,00%; 18,50%] p=0,0803
Liste B	17/48 (35,4%)	12/47 (25,5%)	1,60 [0,66; 3,87] p=0,2981	1,39 [0,75; 2,58] p=0,3008	9,90% [-8,50%; 28,30%] p=0,2923
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8808					
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	12/62 (19,4%)	1,70 [0,75; 3,85] p=0,2020	1,50 [0,80; 2,81] p=0,2076	9,60% [-4,90%; 24,20%] p=0,1941
>=60 ml/min	39/126 (31,0%)	29/131 (22,1%)	1,58 [0,90; 2,76] p=0,1100	1,40 [0,92; 2,12] p=0,1123	8,80% [-1,90%; 19,60%] p=0,1082

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1578					
ja	59/140 (42,1%)	40/137 (29,2%)	1,77 [1,07; 2,91] p=0,0248	1,44 [1,04; 2,00] p=0,0269	12,90% [1,80%; 24,10%] p=0,0232
nein	0/55 (0,0%)	1/56 (1,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3129
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5738					
Stadium I	14/39 (35,9%)	9/36 (25,0%)	1,68 [0,62; 4,56] p=0,3098	1,44 [0,71; 2,90] p=0,3140	10,90% [-9,80%; 31,60%] p=0,3012
Stadium II	16/56 (28,6%)	8/60 (13,3%)	2,60 [1,01; 6,68] p=0,0438	2,14 [1,00; 4,61] p=0,0513	15,20% [0,60%; 29,90%] p=0,0412
Stadium III	3/19 (15,8%)	3/18 (16,7%)	0,94 [0,16; 5,39] p=0,9431	0,95 [0,22; 4,10] p=0,9423	-0,90% [-24,70%; 22,90%] p=0,9424
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2956					
anomal	2/11 (18,2%)	4/15 (26,7%)	0,61 [0,09; 4,14] p=0,6189	0,68 [0,15; 3,08] p=0,6188	-8,50% [-40,40%; 23,50%] p=0,6026
normal	57/184 (31,0%)	37/178 (20,8%)	1,71 [1,06; 2,76] p=0,0272	1,49 [1,04; 2,13] p=0,0293	10,20% [1,20%; 19,10%] p=0,0257
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,1243					
ja	59/184 (32,1%)	39/171 (22,8%)	1,60 [1,00; 2,56] p=0,0515	1,41 [0,99; 1,99] p=0,0542	9,30% [0,00%; 18,50%] p=0,0491
nein	0/11 (0,0%)	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-21,10%; 2,90%] p=0,1380
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,9644					
anomal	19/51 (37,3%)	16/55 (29,1%)	1,45 [0,64; 3,26] p=0,3741	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3738	8,20% [-9,70%; 26,10%] p=0,3712

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
normal	10/44 (22,7%)	9/52 (17,3%)	1,41 [0,51; 3,85] p=0,5089	1,31 [0,59; 2,94] p=0,5077	5,40% [-10,70%; 21,50%] p=0,5093
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3603					
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	3/19 (15,8%)	2,91 [0,60; 14,19] p=0,1834	2,23 [0,66; 7,58] p=0,1969	19,50% [-8,50%; 47,50%] p=0,1724
Standardrisiko	41/138 (29,7%)	35/147 (23,8%)	1,35 [0,80; 2,29] p=0,2611	1,25 [0,85; 1,84] p=0,2617	5,90% [-4,40%; 16,20%] p=0,2603
Kardiale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4787					
ECOG-PS 0	25/90 (27,8%)	16/71 (22,5%)	1,32 [0,64; 2,72] p=0,4498	1,23 [0,71; 2,13] p=0,4519	5,20% [-8,20%; 18,70%] p=0,4438
ECOG-PS ≥1	34/105 (32,4%)	25/122 (20,5%)	1,86 [1,02; 3,39] p=0,0422	1,58 [1,01; 2,47] p=0,0442	11,90% [0,40%; 23,40%] p=0,0421

Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Anhang 4-I Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	63/195 (32,3%)	31/193 (16,1%)	2,50 [1,52; 4,11] p=0,0003	1,97 [1,35; 2,86] p=0,0004	15,70% [7,50%; 24,00%] p=0,0002
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3249					
männlich	30/108 (27,8%)	19/117 (16,2%)	1,98 [1,04; 3,79] p=0,0366	1,71 [1,02; 2,85] p=0,0398	11,50% [0,80%; 22,30%] p=0,0358
weiblich	33/87 (37,9%)	12/76 (15,8%)	3,26 [1,53; 6,92] p=0,0017	2,40 [1,34; 4,31] p=0,0033	22,10% [9,10%; 35,20%] p=0,0009
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4395					
<65 Jahre	38/108 (35,2%)	15/97 (15,5%)	2,97 [1,51; 5,84] p=0,0013	2,27 [1,34; 3,87] p=0,0024	19,70% [8,20%; 31,20%] p=0,0008
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	16/96 (16,7%)	2,02 [0,99; 4,10] p=0,0512	1,72 [0,99; 3,01] p=0,0550	12,10% [0,00%; 24,20%] p=0,0503
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8610					
weiß	47/151 (31,1%)	23/143 (16,1%)	2,36 [1,34; 4,14] p=0,0025	1,94 [1,24; 3,02] p=0,0035	15,00% [5,50%; 24,60%] p=0,0020
asiatisch	13/30 (43,3%)	7/34 (20,6%)	2,95 [0,98; 8,87] p=0,0519	2,10 [0,97; 4,58] p=0,0604	22,70% [0,40%; 45,10%] p=0,0460
andere	3/14 (21,4%)	1/16 (6,3%)	4,09 [0,37; 44,79] p=0,2303	3,43 [0,40; 29,33] p=0,2606	15,20% [-9,40%; 39,70%] p=0,2256

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4548					
<=65 kg	20/62 (32,3%)	14/74 (18,9%)	2,04 [0,93; 4,49] p=0,0746	1,71 [0,94; 3,09] p=0,0782	13,30% [-1,30%; 28,00%] p=0,0746
>65 kg bis 85 kg	31/96 (32,3%)	13/74 (17,6%)	2,24 [1,07; 4,67] p=0,0303	1,84 [1,04; 3,26] p=0,0371	14,70% [2,00%; 27,50%] p=0,0237
>85 kg	12/37 (32,4%)	4/45 (8,9%)	4,92 [1,43; 16,93] p=0,0078	3,65 [1,28; 10,37] p=0,0152	23,50% [6,30%; 40,80%] p=0,0074
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3961					
Mayo-Stadium I	24/47 (51,1%)	9/43 (20,9%)	3,94 [1,55; 10,00] p=0,0032	2,44 [1,28; 4,65] p=0,0067	30,10% [11,40%; 48,90%] p=0,0016
Mayo-Stadium II	25/76 (32,9%)	17/80 (21,3%)	1,82 [0,89; 3,73] p=0,1023	1,55 [0,91; 2,63] p=0,1062	11,60% [-2,20%; 25,50%] p=0,0995
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	14/72 (19,4%)	5/70 (7,1%)	3,14 [1,06; 9,25] p=0,0319	2,72 [1,03; 7,16] p=0,0423	12,30% [1,30%; 23,30%] p=0,0277
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7609					
Liste A	45/147 (30,6%)	21/146 (14,4%)	2,63 [1,47; 4,69] p=0,0009	2,13 [1,34; 3,39] p=0,0014	16,20% [6,90%; 25,60%] p=0,0007
Liste B	18/48 (37,5%)	10/47 (21,3%)	2,22 [0,89; 5,52] p=0,0845	1,76 [0,91; 3,41] p=0,0924	16,20% [-1,80%; 34,20%] p=0,0775
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1491					
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	13/62 (21,0%)	1,54 [0,69; 3,43] p=0,2931	1,38 [0,75; 2,54] p=0,2967	8,00% [-6,70%; 22,80%] p=0,2864
>=60 ml/min	43/126 (34,1%)	18/131 (13,7%)	3,25 [1,75; 6,04] p=0,0001	2,48 [1,52; 4,07] p=0,0003	20,40% [10,20%; 30,50%] p<0,0001

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8222					
ja	35/140 (25,0%)	16/137 (11,7%)	2,52 [1,32; 4,81] p=0,0043	2,14 [1,24; 3,68] p=0,0060	13,30% [4,40%; 22,30%] p=0,0036
nein	28/55 (50,9%)	15/56 (26,8%)	2,83 [1,28; 6,27] p=0,0094	1,90 [1,15; 3,15] p=0,0127	24,10% [6,50%; 41,70%] p=0,0072
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0048					
Stadium I	23/39 (59,0%)	10/36 (27,8%)	3,74 [1,42; 9,85] p=0,0069	2,12 [1,18; 3,82] p=0,0121	31,20% [9,90%; 52,50%] p=0,0040
Stadium II	32/56 (57,1%)	11/60 (18,3%)	5,94 [2,56; 13,78] p<0,0001	3,12 [1,75; 5,57] p=0,0001	38,80% [22,60%; 55,10%] p<0,0001
Stadium III	7/19 (36,8%)	10/18 (55,6%)	0,47 [0,13; 1,74] p=0,2601	0,66 [0,32; 1,36] p=0,2630	-18,70% [-50,30%; 12,90%] p=0,2455
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6135					
anomal	2/11 (18,2%)	2/15 (13,3%)	1,44 [0,17; 12,23] p=0,7399	1,36 [0,23; 8,24] p=0,7354	4,80% [-23,70%; 33,40%] p=0,7393
normal	61/184 (33,2%)	29/178 (16,3%)	2,55 [1,54; 4,21] p=0,0002	2,04 [1,38; 3,01] p=0,0004	16,90% [8,20%; 25,60%] p=0,0001
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Inter					
ja	63/184 (34,2%)	31/171 (18,1%)	2,35 [1,44; 3,85] p=0,0006	1,89 [1,30; 2,75] p=0,0009	16,10% [7,10%; 25,10%] p=0,0004
nein	0/11 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,8492					
anomal	13/51 (25,5%)	8/55 (14,5%)	2,01 [0,76; 5,35] p=0,1598	1,75 [0,79; 3,88] p=0,1661	10,90% [-4,20%; 26,10%] p=0,1571

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
normal	13/44 (29,5%)	10/52 (19,2%)	1,76 [0,68; 4,54] p=0,2406	1,54 [0,75; 3,16] p=0,2424	10,30% [-6,90%; 27,50%] p=0,2403
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0662					
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	2/19 (10,5%)	9,56 [1,67; 54,89] p=0,0065	5,03 [1,26; 20,10] p=0,0223	42,40% [15,00%; 69,90%] p=0,0025
Standardrisiko	39/138 (28,3%)	25/147 (17,0%)	1,92 [1,09; 3,39] p=0,0231	1,66 [1,06; 2,59] p=0,0254	11,30% [1,60%; 20,90%] p=0,0224
Renale Ansprechrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0340					
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	10/71 (14,1%)	4,46 [2,03; 9,81] p=0,0001	3,00 [1,61; 5,59] p=0,0006	28,10% [15,10%; 41,20%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	25/105 (23,8%)	21/122 (17,2%)	1,50 [0,79; 2,88] p=0,2187	1,38 [0,82; 2,32] p=0,2198	6,60% [-4,00%; 17,10%] p=0,2203

Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)Anhang 4-I Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert) Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	83/195 (42,6%)	45/193 (23,3%)	2,43 [1,56; 3,78] p<0,0001	1,80 [1,34; 2,43] p=0,0001	19,00% [9,80%; 28,10%] p<0,0001
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9622					
männlich	43/108 (39,8%)	25/117 (21,4%)	2,43 [1,35; 4,38] p=0,0027	1,86 [1,23; 2,83] p=0,0035	18,40% [6,60%; 30,30%] p=0,0023
weiblich	40/87 (46,0%)	20/76 (26,3%)	2,38 [1,23; 4,62] p=0,0096	1,75 [1,13; 2,71] p=0,0129	19,70% [5,30%; 34,10%] p=0,0075
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6730					
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	25/97 (25,8%)	2,22 [1,23; 4,01] p=0,0080	1,69 [1,13; 2,52] p=0,0103	17,70% [5,00%; 30,50%] p=0,0065
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	20/96 (20,8%)	2,68 [1,40; 5,15] p=0,0027	1,99 [1,25; 3,16] p=0,0037	20,50% [7,40%; 33,70%] p=0,0022
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3232					
weiß	61/151 (40,4%)	33/143 (23,1%)	2,26 [1,36; 3,75] p=0,0015	1,75 [1,23; 2,50] p=0,0021	17,30% [6,90%; 27,80%] p=0,0011
asiatisch	16/30 (53,3%)	11/34 (32,4%)	2,39 [0,87; 6,59] p=0,0924	1,65 [0,91; 2,97] p=0,0969	21,00% [-2,80%; 44,80%] p=0,0839
andere	6/14 (42,9%)	1/16 (6,3%)	11,25 [1,15; 110,46] p=0,0201	6,86 [0,94; 50,25] p=0,0582	36,60% [8,10%; 65,10%] p=0,0118

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9641					
<=65 kg	27/62 (43,5%)	18/74 (24,3%)	2,40 [1,16; 4,98] p=0,0181	1,79 [1,09; 2,93] p=0,0203	19,20% [3,50%; 35,00%] p=0,0167
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	18/74 (24,3%)	2,32 [1,19; 4,52] p=0,0128	1,76 [1,10; 2,79] p=0,0174	18,40% [4,50%; 32,30%] p=0,0096
>85 kg	15/37 (40,5%)	9/45 (20,0%)	2,73 [1,02; 7,28] p=0,0432	2,03 [1,00; 4,09] p=0,0487	20,50% [0,90%; 40,20%] p=0,0407
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3396					
Mayo-Stadium I	28/47 (59,6%)	15/43 (34,9%)	2,75 [1,17; 6,47] p=0,0198	1,71 [1,07; 2,74] p=0,0261	24,70% [4,70%; 44,70%] p=0,0155
Mayo-Stadium II	29/76 (38,2%)	21/80 (26,3%)	1,73 [0,88; 3,42] p=0,1123	1,45 [0,91; 2,32] p=0,1154	11,90% [-2,70%; 26,50%] p=0,1091
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	26/72 (36,1%)	9/70 (12,9%)	3,83 [1,64; 8,96] p=0,0014	2,81 [1,42; 5,56] p=0,0030	23,30% [9,70%; 36,80%] p=0,0008
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6311					
Liste A	62/147 (42,2%)	32/146 (21,9%)	2,60 [1,56; 4,33] p=0,0002	1,92 [1,34; 2,76] p=0,0004	20,30% [9,80%; 30,70%] p=0,0001
Liste B	21/48 (43,8%)	13/47 (27,7%)	2,03 [0,86; 4,79] p=0,1037	1,58 [0,90; 2,78] p=0,1103	16,10% [-2,90%; 35,10%] p=0,0967
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7202					
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	15/62 (24,2%)	2,71 [1,28; 5,73] p=0,0085	1,92 [1,15; 3,19] p=0,0121	22,20% [6,30%; 38,10%] p=0,0062
>=60 ml/min	51/126 (40,5%)	30/131 (22,9%)	2,29 [1,33; 3,93] p=0,0025	1,77 [1,21; 2,58] p=0,0032	17,60% [6,40%; 28,80%] p=0,0021

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5366					
ja	50/140 (35,7%)	22/137 (16,1%)	2,90 [1,64; 5,15] p=0,0002	2,22 [1,43; 3,46] p=0,0004	19,70% [9,60%; 29,70%] p=0,0001
nein	33/55 (60,0%)	23/56 (41,1%)	2,15 [1,01; 4,59] p=0,0471	1,46 [1,00; 2,14] p=0,0511	18,90% [0,70%; 37,20%] p=0,0422
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0160					
Stadium I	27/39 (69,2%)	16/36 (44,4%)	2,81 [1,09; 7,24] p=0,0313	1,56 [1,02; 2,37] p=0,0390	24,80% [3,00%; 46,50%] p=0,0255
Stadium II	44/56 (78,6%)	19/60 (31,7%)	7,91 [3,42; 18,30] p<0,0001	2,48 [1,67; 3,69] p<0,0001	46,90% [31,00%; 62,80%] p<0,0001
Stadium III	10/19 (52,6%)	10/18 (55,6%)	0,89 [0,24; 3,24] p=0,8603	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8584	-2,90% [-35,00%; 29,20%] p=0,8583
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6502					
anomal	4/11 (36,4%)	2/15 (13,3%)	3,71 [0,54; 25,59] p=0,1769	2,73 [0,60; 12,33] p=0,1924	23,00% [-10,20%; 56,30%] p=0,1743
normal	79/184 (42,9%)	43/178 (24,2%)	2,36 [1,50; 3,71] p=0,0002	1,78 [1,30; 2,42] p=0,0003	18,80% [9,30%; 28,30%] p=0,0001
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=NA					
ja	83/184 (45,1%)	45/171 (26,3%)	2,30 [1,47; 3,60] p=0,0002	1,71 [1,27; 2,31] p=0,0004	18,80% [9,00%; 28,60%] p=0,0002
nein	0/11 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4272					
anomal	20/51 (39,2%)	13/55 (23,6%)	2,08 [0,90; 4,82] p=0,0850	1,66 [0,92; 2,98] p=0,0899	15,60% [-1,90%; 33,10%] p=0,0807

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
normal	16/44 (36,4%)	16/52 (30,8%)	1,29 [0,55; 3,01] p=0,5644	1,18 [0,67; 2,08] p=0,5621	5,60% [-13,40%; 24,60%] p=0,5630
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1713					
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	4/19 (21,1%)	5,36 [1,24; 23,21] p=0,0221	2,79 [1,07; 7,28] p=0,0354	37,80% [8,00%; 67,50%] p=0,0127
Standardrisiko	52/138 (37,7%)	36/147 (24,5%)	1,86 [1,12; 3,10] p=0,0162	1,54 [1,08; 2,20] p=0,0176	13,20% [2,50%; 23,90%] p=0,0153
Renale Ansprechrate Gesamt (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1064					
ECOG-PS 0	49/90 (54,4%)	18/71 (25,4%)	3,52 [1,79; 6,92] p=0,0002	2,15 [1,38; 3,34] p=0,0007	29,10% [14,70%; 43,50%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	34/105 (32,4%)	27/122 (22,1%)	1,69 [0,93; 3,04] p=0,0831	1,46 [0,95; 2,25] p=0,0847	10,20% [-1,30%; 21,80%] p=0,0831

Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)Anhang 4-I Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 (14.02.2020)					
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	59/195 (30,3%)	7,49 [4,67; NA]	41/193 (21,2%)	NA [11,37; NA]	1,68 [1,12; 2,54] p=0,0130
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7334					
männlich	28/108 (25,9%)	10,25 [7,39; NA]	20/117 (17,1%)	NA [12,88; NA]	1,54 [0,87; 2,74] p=0,1396
weiblich	31/87 (35,6%)	4,67 [2,89; 8,12]	21/76 (27,6%)	12,19 [5,16; NA]	1,73 [0,99; 3,01] p=0,0547
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0469					
<65 Jahre	35/108 (32,4%)	5,55 [3,78; 7,49]	15/97 (15,5%)	NA [12,19; NA]	2,54 [1,38; 4,66] p=0,0027
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	NA [7,42; NA]	26/96 (27,1%)	NA [7,49; NA]	1,09 [0,63; 1,91] p=0,7487
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3462					
weiß	48/151 (31,8%)	7,42 [4,67; NA]	35/143 (24,5%)	12,88 [7,62; NA]	1,40 [0,91; 2,17] p=0,1295
asiatisch	7/30 (23,3%)	4,57 [2,20; NA]	4/34 (11,8%)	NA [7,39; NA]	3,16 [0,91; 10,90] p=0,0690
andere	4/14 (28,6%)	7,52 [1,94; NA]	2/16 (12,5%)	NA [3,84; NA]	2,77 [0,50; 15,25] p=0,2411

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1358					
<=65 kg	24/62 (38,7%)	4,63 [2,92; NA]	15/74 (20,3%)	NA [8,74; NA]	2,43 [1,27; 4,66] p=0,0075
>65 kg bis 85 kg	31/96 (32,3%)	7,42 [4,67; NA]	18/74 (24,3%)	NA [4,73; NA]	1,42 [0,80; 2,54] p=0,2352
>85 kg	4/37 (10,8%)	NA [4,63; NA]	8/45 (17,8%)	NA [4,96; NA]	0,66 [0,20; 2,20] p=0,5031
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7107					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	5,55 [3,78; NA]	24/80 (30,0%)	12,19 [6,21; NA]	1,53 [0,90; 2,61] p=0,1162
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	27/72 (37,5%)	10,25 [5,68; NA]	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,97; 3,29] p=0,0605
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6612					
Liste A	42/147 (28,6%)	7,49 [4,57; NA]	29/146 (19,9%)	NA [12,19; NA]	1,71 [1,06; 2,75] p=0,0267
Liste B	17/48 (35,4%)	5,55 [3,75; NA]	12/47 (25,5%)	NA [3,94; NA]	1,37 [0,66; 2,88] p=0,4005
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8208					
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	10,25 [5,58; NA]	12/62 (19,4%)	NA [11,37; NA]	1,80 [0,88; 3,69] p=0,1088
>=60 ml/min	39/126 (31,0%)	5,68 [3,78; NA]	29/131 (22,1%)	NA [7,39; NA]	1,59 [0,98; 2,58] p=0,0587

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9849					
ja	59/140 (42,1%)	7,42 [4,63; NA]	40/137 (29,2%)	NA [8,74; NA]	1,61 [1,08; 2,41] p=0,0200
nein	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8%)	NA [7,39; NA]	NA [NA; NA] p=0,9985
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5364					
Stadium I	14/39 (35,9%)	5,55 [2,83; NA]	9/36 (25,0%)	8,74 [4,21; NA]	1,37 [0,59; 3,21] p=0,4639
Stadium II	16/56 (28,6%)	7,42 [3,94; NA]	8/60 (13,3%)	NA [8,38; NA]	2,23 [0,95; 5,23] p=0,0644
Stadium III	3/19 (15,8%)	NA [3,75; NA]	3/18 (16,7%)	NA [0,92; NA]	0,76 [0,15; 3,77] p=0,7354
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6346					
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,99; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,97; NA]	1,29 [0,23; 7,13] p=0,7693
normal	57/184 (31,0%)	7,49 [4,63; NA]	37/178 (20,8%)	NA [11,37; NA]	1,69 [1,12; 2,56] p=0,0130
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9824					
ja	59/184 (32,1%)	7,42 [4,63; NA]	39/171 (22,8%)	NA [11,37; NA]	1,65 [1,10; 2,47] p=0,0160
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [0,99; NA]	NA [NA; NA] p=0,9974
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3439					
anomal	19/51 (37,3%)	7,42 [3,78; NA]	16/55 (29,1%)	12,88 [4,67; NA]	1,27 [0,65; 2,46] p=0,4872

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
normal	10/44 (22,7%)	10,25 [2,79; NA]	9/52 (17,3%)	NA [8,38; NA]	2,13 [0,86; 5,26] p=0,1002
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5780					
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,91; NA]	3/19 (15,8%)	NA [0,99; NA]	1,03 [0,26; 4,15] p=0,9649
Standardrisiko	41/138 (29,7%)	7,52 [4,04; NA]	35/147 (23,8%)	NA [11,37; NA]	1,61 [1,02; 2,53] p=0,0392
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9872					
ECOG-PS 0	25/90 (27,8%)	4,63 [3,06; 9,96]	16/71 (22,5%)	NA [4,67; NA]	1,58 [0,84; 2,98] p=0,1536
ECOG-PS ≥1	34/105 (32,4%)	10,25 [7,39; NA]	25/122 (20,5%)	NA [12,19; NA]	1,63 [0,97; 2,73] p=0,0653

Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Anhang 4-I Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 (14.02.2020)					
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	83/195 (42,6%)	2,83 [1,91; 4,67]	45/193 (23,3%)	14,78 [11,37; NA]	2,37 [1,63; 3,43] p<0,0001
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4647					
männlich	43/108 (39,8%)	2,79 [1,91; 4,67]	25/117 (21,4%)	NA [4,67; NA]	2,06 [1,25; 3,39] p=0,0043
weiblich	40/87 (46,0%)	2,83 [1,12; 5,68]	20/76 (26,3%)	14,78 [11,37; NA]	2,87 [1,67; 4,92] p=0,0001
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5591					
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	2,86 [1,22; 4,73]	25/97 (25,8%)	12,19 [8,28; NA]	2,25 [1,38; 3,67] p=0,0012
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	2,23 [1,25; 5,68]	20/96 (20,8%)	NA [11,11; NA]	2,71 [1,56; 4,70] p=0,0004
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3355					
weiß	61/151 (40,4%)	2,83 [1,28; 4,73]	33/143 (23,1%)	NA [11,76; NA]	2,56 [1,67; 3,92] p<0,0001
asiatisch	16/30 (53,3%)	2,00 [1,22; 5,65]	11/34 (32,4%)	7,36 [1,05; 14,69]	1,90 [0,83; 4,34] p=0,1263
andere	6/14 (42,9%)	2,99 [0,95; NA]	1/16 (6,3%)	NA [4,67; NA]	5,74 [0,69; 48,06] p=0,1071

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8546					
<=65 kg	27/62 (43,5%)	2,86 [1,22; 7,42]	18/74 (24,3%)	NA [6,80; NA]	2,31 [1,27; 4,21] p=0,0062
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	2,10 [1,12; 4,63]	18/74 (24,3%)	11,37 [4,67; NA]	2,17 [1,24; 3,80] p=0,0066
>85 kg	15/37 (40,5%)	4,63 [1,28; 9,27]	9/45 (20,0%)	NA [8,28; NA]	2,95 [1,28; 6,77] p=0,0108
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2307					
Mayo-Stadium I	28/47 (59,6%)	2,84 [1,91; 4,67]	15/43 (34,9%)	14,69 [7,36; NA]	2,78 [1,46; 5,28] p=0,0018
Mayo-Stadium II	29/76 (38,2%)	3,75 [1,15; 8,15]	21/80 (26,3%)	14,78 [3,78; NA]	1,76 [1,00; 3,09] p=0,0499
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	26/72 (36,1%)	1,94 [1,02; 5,65]	9/70 (12,9%)	NA [11,37; NA]	3,85 [1,79; 8,27] p=0,0005
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2986					
Liste A	62/147 (42,2%)	2,83 [1,28; 4,67]	32/146 (21,9%)	NA [11,76; NA]	2,77 [1,80; 4,27] p<0,0001
Liste B	21/48 (43,8%)	2,79 [1,08; NA]	13/47 (27,7%)	9,23 [4,63; NA]	1,74 [0,87; 3,49] p=0,1181
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5932					
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	2,23 [1,25; 7,42]	15/62 (24,2%)	NA [14,78; NA]	2,75 [1,48; 5,10] p=0,0013
>=60 ml/min	51/126 (40,5%)	2,83 [1,28; 4,67]	30/131 (22,9%)	14,69 [9,23; NA]	2,30 [1,46; 3,63] p=0,0003

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4450					
ja	50/140 (35,7%)	2,86 [1,22; 5,65]	22/137 (16,1%)	NA [12,19; NA]	2,78 [1,68; 4,59] p<0,0001
nein	33/55 (60,0%)	2,51 [1,77; 4,01]	23/56 (41,1%)	11,76 [5,75; NA]	2,21 [1,29; 3,80] p=0,0039
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0602					
Stadium I	27/39 (69,2%)	1,94 [1,02; 5,62]	16/36 (44,4%)	12,19 [2,20; NA]	1,81 [0,97; 3,39] p=0,0619
Stadium II	44/56 (78,6%)	2,10 [1,25; 4,63]	19/60 (31,7%)	NA [11,11; NA]	3,86 [2,24; 6,64] p<0,0001
Stadium III	10/19 (52,6%)	5,82 [1,91; NA]	10/18 (55,6%)	3,30 [1,02; NA]	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8265
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2713					
anomal	4/11 (36,4%)	2,00 [0,95; NA]	2/15 (13,3%)	NA [4,63; NA]	6,57 [1,16; 37,26] p=0,0334
normal	79/184 (42,9%)	2,83 [1,91; 4,70]	43/178 (24,2%)	14,78 [11,11; NA]	2,31 [1,59; 3,36] p<0,0001
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9992					
ja	83/184 (45,1%)	2,23 [1,91; 4,63]	45/171 (26,3%)	14,78 [11,11; NA]	2,42 [1,68; 3,49] p<0,0001
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5993					
anomal	20/51 (39,2%)	2,23 [1,25; 9,27]	13/55 (23,6%)	14,69 [6,04; NA]	2,53 [1,21; 5,32] p=0,0141

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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
normal	16/44 (36,4%)	4,01 [1,08; 7,42]	16/52 (30,8%)	11,11 [2,83; NA]	1,73 [0,86; 3,49] p=0,1230
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3262					
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	2,00 [0,99; 4,63]	4/19 (21,1%)	NA [1,05; NA]	3,82 [1,17; 12,47] p=0,0262
Standardrisiko	52/138 (37,7%)	3,06 [1,91; 7,42]	36/147 (24,5%)	14,78 [11,37; NA]	2,05 [1,33; 3,15] p=0,0010
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3285					
ECOG-PS 0	49/90 (54,4%)	2,10 [1,15; 4,63]	18/71 (25,4%)	14,78 [9,23; NA]	2,95 [1,71; 5,11] p=0,0001
ECOG-PS ≥1	34/105 (32,4%)	2,86 [1,91; 9,27]	27/122 (22,1%)	NA [8,28; NA]	1,99 [1,20; 3,30] p=0,0079

Kardiale und renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)

Anhang 4-I Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
1. Datenschnitt (14.02.2020)					
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	16/195 (8,2%)	23/193 (11,9%)	0,69 [0,35; 1,34] p=0,2601	0,71 [0,39; 1,31] p=0,2755	-3,40% [-9,40%; 2,60%] p=0,2705
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3955					
männlich	11/108 (10,2%)	14/117 (12,0%)	0,83 [0,36; 1,93] p=0,6718	0,85 [0,40; 1,79] p=0,6717	-1,80% [-10,00%; 6,40%] p=0,6701
weiblich	5/87 (5,7%)	9/76 (11,8%)	0,45 [0,14; 1,42] p=0,1672	0,48 [0,17; 1,39] p=0,1768	-6,10% [-14,90%; 2,70%] p=0,1725
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5617					
<65 Jahre	7/108 (6,5%)	11/97 (11,3%)	0,54 [0,20; 1,46] p=0,2208	0,57 [0,23; 1,42] p=0,2268	-4,90% [-12,70%; 3,00%] p=0,2242
>=65 Jahre	9/87 (10,3%)	12/96 (12,5%)	0,81 [0,32; 2,02] p=0,6487	0,83 [0,37; 1,87] p=0,6487	-2,20% [-11,40%; 7,00%] p=0,6463
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2697					
weiß	13/151 (8,6%)	15/143 (10,5%)	0,80 [0,37; 1,75] p=0,5837	0,82 [0,41; 1,66] p=0,5837	-1,90% [-8,60%; 4,80%] p=0,5838
asiatisch	1/30 (3,3%)	6/34 (17,6%)	0,16 [0,02; 1,42] p=0,0693	0,19 [0,02; 1,48] p=0,1127	-14,30% [-28,60%; 0,00%] p=0,0503
andere	2/14 (14,3%)	2/16 (12,5%)	1,17 [0,14; 9,59] p=0,8878	1,14 [0,18; 7,08] p=0,8859	1,80% [-22,70%; 26,30%] p=0,8862

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1952					
<=65 kg	3/62 (4,8%)	11/74 (14,9%)	0,29 [0,08; 1,10] p=0,0562	0,33 [0,10; 1,11] p=0,0740	-10,00% [-19,70%; -0,30%] p=0,0429
>65 kg bis 85 kg	8/96 (8,3%)	8/74 (10,8%)	0,75 [0,27; 2,10] p=0,5845	0,77 [0,30; 1,96] p=0,5841	-2,50% [-11,50%; 6,50%] p=0,5886
>85 kg	5/37 (13,5%)	4/45 (8,9%)	1,60 [0,40; 6,45] p=0,5076	1,52 [0,44; 5,26] p=0,5082	4,60% [-9,20%; 18,40%] p=0,5113
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	6/76 (7,9%)	10/80 (12,5%)	0,60 [0,21; 1,74] p=0,3449	0,63 [0,24; 1,65] p=0,3492	-4,60% [-14,10%; 4,80%] p=0,3394
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	10/72 (13,9%)	13/70 (18,6%)	0,71 [0,29; 1,74] p=0,4505	0,75 [0,35; 1,59] p=0,4513	-4,70% [-16,80%; 7,40%] p=0,4488
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1541					
Liste A	14/147 (9,5%)	16/146 (11,0%)	0,85 [0,40; 1,82] p=0,6859	0,87 [0,44; 1,72] p=0,6857	-1,40% [-8,40%; 5,50%] p=0,6853
Liste B	2/48 (4,2%)	7/47 (14,9%)	0,25 [0,05; 1,26] p=0,0758	0,28 [0,06; 1,28] p=0,1003	-10,70% [-22,40%; 0,90%] p=0,0709
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5145					
<60 ml/min	6/69 (8,7%)	10/62 (16,1%)	0,49 [0,17; 1,45] p=0,1962	0,54 [0,21; 1,40] p=0,2035	-7,40% [-18,70%; 3,90%] p=0,1979
>=60 ml/min	10/126 (7,9%)	13/131 (9,9%)	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5777	0,80 [0,36; 1,76] p=0,5780	-2,00% [-9,00%; 5,00%] p=0,5759

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=1,0000					
ja	16/140 (11,4%)	23/137 (16,8%)	0,64 [0,32; 1,27] p=0,2006	0,68 [0,38; 1,23] p=0,2037	-5,40% [-13,50%; 2,80%] p=0,1992
nein	0/55 (0,0%)	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9877					
anomal	1/11 (9,1%)	2/15 (13,3%)	0,65 [0,05; 8,23] p=0,7429	0,68 [0,07; 6,61] p=0,7410	-4,20% [-28,40%; 19,90%] p=0,7309
normal	15/184 (8,2%)	21/178 (11,8%)	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2472	0,69 [0,37; 1,30] p=0,2500	-3,60% [-9,80%; 2,50%] p=0,2470
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4517					
ja	16/184 (8,7%)	22/171 (12,9%)	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2048	0,68 [0,37; 1,24] p=0,2077	-4,20% [-10,60%; 2,30%] p=0,2060
nein	0/11 (0,0%)	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0907					
anomal	5/51 (9,8%)	3/55 (5,5%)	1,88 [0,43; 8,32] p=0,3992	1,80 [0,45; 7,14] p=0,4049	4,30% [-5,80%; 14,50%] p=0,4001
normal	4/44 (9,1%)	11/52 (21,2%)	0,37 [0,11; 1,27] p=0,1066	0,43 [0,15; 1,25] p=0,1224	-12,10% [-26,00%; 1,90%] p=0,0907
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8865					
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	2/19 (10,5%)	0,53 [0,04; 6,44] p=0,6197	0,56 [0,06; 5,63] p=0,6214	-4,60% [-22,40%; 13,10%] p=0,6084
Standardrisiko	12/138 (8,7%)	19/147 (12,9%)	0,64 [0,30; 1,38] p=0,2526	0,67 [0,34; 1,33] p=0,2563	-4,20% [-11,40%; 2,90%] p=0,2481

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1695					
ECOG-PS 0	3/90 (3,3%)	7/71 (9,9%)	0,32 [0,08; 1,27] p=0,0895	0,34 [0,09; 1,26] p=0,1064	-6,50% [-14,40%; 1,30%] p=0,1038
ECOG-PS ≥1	13/105 (12,4%)	16/122 (13,1%)	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8691	0,94 [0,48; 1,87] p=0,8689	-0,70% [-9,40%; 8,00%] p=0,8686
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	9/195 (4,6%)	18/193 (9,3%)	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0757	0,51 [0,23; 1,09] p=0,0834	-4,60% [-9,70%; 0,50%] p=0,0764
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1445					
männlich	5/108 (4,6%)	6/117 (5,1%)	0,90 [0,27; 3,03] p=0,8627	0,90 [0,28; 2,87] p=0,8625	-0,50% [-6,10%; 5,10%] p=0,8622
weiblich	4/87 (4,6%)	12/76 (15,8%)	0,26 [0,08; 0,83] p=0,0169	0,29 [0,10; 0,86] p=0,0264	-11,20% [-20,50%; -1,90%] p=0,0184
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3909					
<65 Jahre	5/108 (4,6%)	12/97 (12,4%)	0,34 [0,12; 1,01] p=0,0453	0,37 [0,14; 1,02] p=0,0556	-7,70% [-15,40%; -0,10%] p=0,0475
≥65 Jahre	4/87 (4,6%)	6/96 (6,3%)	0,72 [0,20; 2,65] p=0,6243	0,74 [0,21; 2,52] p=0,6251	-1,70% [-8,20%; 4,90%] p=0,6206
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2347					
weiß	7/151 (4,6%)	13/143 (9,1%)	0,49 [0,19; 1,26] p=0,1301	0,51 [0,21; 1,24] p=0,1380	-4,50% [-10,20%; 1,30%] p=0,1311
asiatisch	0/30 (0,0%)	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,80% [-18,40%; 0,70%] p=0,0697

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
andere	2/14 (14,3%)	2/16 (12,5%)	1,17 [0,14; 9,59] p=0,8878	1,14 [0,18; 7,08] p=0,8859	1,80% [-22,70%; 26,30%] p=0,8862
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6035					
<=65 kg	2/62 (3,2%)	8/74 (10,8%)	0,28 [0,06; 1,35] p=0,0926	0,30 [0,07; 1,35] p=0,1170	-7,60% [-15,90%; 0,70%] p=0,0743
>65 kg bis 85 kg	5/96 (5,2%)	5/74 (6,8%)	0,76 [0,21; 2,72] p=0,6715	0,77 [0,23; 2,56] p=0,6712	-1,50% [-8,80%; 5,70%] p=0,6752
>85 kg	2/37 (5,4%)	5/45 (11,1%)	0,46 [0,08; 2,51] p=0,3605	0,49 [0,10; 2,36] p=0,3717	-5,70% [-17,40%; 6,00%] p=0,3401
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0237					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,60% [-21,20%; -2,00%] p=0,0174
Mayo-Stadium II	4/76 (5,3%)	10/80 (12,5%)	0,39 [0,12; 1,30] p=0,1151	0,42 [0,14; 1,29] p=0,1288	-7,20% [-16,10%; 1,60%] p=0,1076
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	5/72 (6,9%)	3/70 (4,3%)	1,67 [0,38; 7,25] p=0,4936	1,62 [0,40; 6,53] p=0,4971	2,70% [-4,90%; 10,20%] p=0,4900
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1198					
Liste A	5/147 (3,4%)	15/146 (10,3%)	0,31 [0,11; 0,87] p=0,0199	0,33 [0,12; 0,89] p=0,0280	-6,90% [-12,60%; -1,10%] p=0,0187
Liste B	4/48 (8,3%)	3/47 (6,4%)	1,33 [0,28; 6,31] p=0,7174	1,31 [0,31; 5,52] p=0,7170	2,00% [-8,50%; 12,40%] p=0,7155
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8275					
<60 ml/min	4/69 (5,8%)	8/62 (12,9%)	0,41 [0,12; 1,46] p=0,1608	0,45 [0,14; 1,42] p=0,1727	-7,10% [-17,10%; 2,90%] p=0,1638

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
>=60 ml/min	5/126 (4,0%)	10/131 (7,6%)	0,50 [0,17; 1,51] p=0,2111	0,52 [0,18; 1,48] p=0,2199	-3,70% [-9,30%; 2,00%] p=0,2062
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0172					
ja	9/140 (6,4%)	12/137 (8,8%)	0,72 [0,29; 1,76] p=0,4646	0,73 [0,32; 1,69] p=0,4659	-2,30% [-8,60%; 3,90%] p=0,4640
nein	0/55 (0,0%)	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,70% [-18,80%; -2,60%] p=0,0095
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0219					
Stadium I	3/39 (7,7%)	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-0,70%; 16,10%] p=0,0714
Stadium II	4/56 (7,1%)	13/60 (21,7%)	0,28 [0,09; 0,91] p=0,0278	0,33 [0,11; 0,95] p=0,0402	-14,50% [-26,90%; -2,10%] p=0,0219
Stadium III	2/19 (10,5%)	5/18 (27,8%)	0,31 [0,05; 1,83] p=0,1865	0,38 [0,08; 1,71] p=0,2072	-17,30% [-42,10%; 7,60%] p=0,1740
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5208					
anomal	2/11 (18,2%)	3/15 (20,0%)	0,89 [0,12; 6,48] p=0,9093	0,91 [0,18; 4,55] p=0,9077	-1,80% [-32,30%; 28,70%] p=0,9069
normal	7/184 (3,8%)	15/178 (8,4%)	0,43 [0,17; 1,08] p=0,0661	0,45 [0,19; 1,08] p=0,0742	-4,60% [-9,60%; 0,30%] p=0,0660
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=1,0000					
ja	9/184 (4,9%)	18/171 (10,5%)	0,44 [0,19; 1,00] p=0,0457	0,47 [0,21; 1,01] p=0,0519	-5,60% [-11,20%; -0,10%] p=0,0468
nein	0/11 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1728					
Hochrisiko	0/17 (0,0%)	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,50% [-24,30%; 3,30%] p=0,1349
Standardrisiko	9/138 (6,5%)	14/147 (9,5%)	0,66 [0,28; 1,58] p=0,3533	0,69 [0,31; 1,53] p=0,3563	-3,00% [-9,30%; 3,30%] p=0,3491
Renale Progressionsrate nach 6 Monaten (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8084					
ECOG-PS 0	6/90 (6,7%)	11/71 (15,5%)	0,39 [0,14; 1,11] p=0,0713	0,43 [0,17; 1,11] p=0,0802	-8,80% [-18,70%; 1,00%] p=0,0796
ECOG-PS ≥1	3/105 (2,9%)	7/122 (5,7%)	0,48 [0,12; 1,92] p=0,2927	0,50 [0,13; 1,88] p=0,3031	-2,90% [-8,10%; 2,30%] p=0,2789

Zeit bis zur kardialen und renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)Anhang 4-I Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 (14.02.2020)					
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	27/195 (13,8%)	NA [NA; NA]	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,39; 1,04] p=0,0705
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2300					
männlich	16/108 (14,8%)	NA [NA; NA]	20/117 (17,1%)	NA [13,14; NA]	0,84 [0,43; 1,62] p=0,5980
weiblich	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	19/76 (25,0%)	NA [7,39; NA]	0,46 [0,22; 0,97] p=0,0413
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5258					
<65 Jahre	11/108 (10,2%)	NA [NA; NA]	19/97 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,26; 1,14] p=0,1052
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	20/96 (20,8%)	NA [13,14; NA]	0,73 [0,38; 1,41] p=0,3439
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7714					
weiß	21/151 (13,9%)	NA [NA; NA]	28/143 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,37; 1,16] p=0,1455
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [2,83; NA]	0,46 [0,12; 1,79] p=0,2652
andere	3/14 (21,4%)	NA [1,02; NA]	4/16 (25,0%)	NA [1,02; NA]	1,06 [0,23; 4,75] p=0,9422

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3026					
<=65 kg	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [3,75; NA]	0,44 [0,20; 0,97] p=0,0424
>65 kg bis 85 kg	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	12/74 (16,2%)	NA [13,14; NA]	0,70 [0,31; 1,57] p=0,3893
>85 kg	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,41; 3,64] p=0,7215
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9900					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	9/76 (11,8%)	NA [NA; NA]	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,27] p=0,1669
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	18/72 (25,0%)	NA [NA; NA]	23/70 (32,9%)	13,14 [4,53; NA]	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1395
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2455					
Liste A	23/147 (15,6%)	NA [NA; NA]	29/146 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3099
Liste B	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3%)	NA [6,50; NA]	0,37 [0,12; 1,17] p=0,0891
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7218					
<60 ml/min	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	18/62 (29,0%)	13,14 [2,83; NA]	0,57 [0,28; 1,17] p=0,1267
>=60 ml/min	14/126 (11,1%)	NA [NA; NA]	21/131 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2298

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9892					
ja	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	38/137 (27,7%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,39; 1,03] p=0,0679
nein	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8%)	NA [2,73; NA]	NA [NA; NA] p=0,9988
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3183					
Stadium I	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,51] p=0,2439
Stadium II	9/56 (16,1%)	NA [NA; NA]	10/60 (16,7%)	NA [7,52; NA]	0,95 [0,39; 2,35] p=0,9127
Stadium III	3/19 (15,8%)	NA [1,15; NA]	6/18 (33,3%)	2,83 [0,89; NA]	0,32 [0,08; 1,30] p=0,1112
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5508					
anomal	1/11 (9,1%)	NA [1,91; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,02; NA]	0,38 [0,04; 3,27] p=0,3795
normal	26/184 (14,1%)	NA [NA; NA]	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,41; 1,14] p=0,1452
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9838					
ja	27/184 (14,7%)	NA [NA; NA]	35/171 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1049
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,25; NA]	NA [NA; NA] p=0,9967

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3434					
anomal	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,34; 3,22] p=0,9473
normal	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	15/52 (28,8%)	NA [3,75; NA]	0,52 [0,20; 1,35] p=0,1802
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5924					
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [1,05; NA]	0,36 [0,04; 3,47] p=0,3763
Standardrisiko	19/138 (13,8%)	NA [NA; NA]	32/147 (21,8%)	NA [13,14; NA]	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0753
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6527					
ECOG-PS 0	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,20; 1,55] p=0,2598
ECOG-PS >=1	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	30/122 (24,6%)	NA [9,17; NA]	0,70 [0,40; 1,23] p=0,2116
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	21/195 (10,8%)	NA [NA; NA]	30/193 (15,5%)	NA [13,67; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0208
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2342					
männlich	10/108 (9,3%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [13,01; NA]	0,79 [0,33; 1,86] p=0,5861
weiblich	11/87 (12,6%)	NA [14,82; NA]	19/76 (25,0%)	NA [9,17; NA]	0,41 [0,19; 0,85] p=0,0176

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0165					
<65 Jahre	9/108 (8,3%)	NA [14,82; NA]	20/97 (20,6%)	NA [9,17; NA]	0,29 [0,13; 0,64] p=0,0020
>=65 Jahre	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [13,01; NA]	1,18 [0,51; 2,73] p=0,6981
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3620					
weiß	18/151 (11,9%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [13,67; NA]	0,64 [0,34; 1,19] p=0,1571
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [11,17; NA]	4/34 (11,8%)	NA [9,30; NA]	0,17 [0,02; 1,51] p=0,1115
andere	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	3/16 (18,8%)	1,05 [0,95; NA]	0,31 [0,05; 1,88] p=0,2023
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0887					
<=65 kg	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	15/74 (20,3%)	NA [9,17; NA]	0,21 [0,06; 0,72] p=0,0136
>65 kg bis 85 kg	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	7/74 (9,5%)	NA [13,67; NA]	1,09 [0,43; 2,73] p=0,8570
>85 kg	5/37 (13,5%)	NA [14,82; NA]	8/45 (17,8%)	NA [9,30; NA]	0,57 [0,19; 1,76] p=0,3321
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1154					
Mayo-Stadium I	3/47 (6,4%)	NA [14,82; NA]	7/43 (16,3%)	NA [13,01; NA]	0,33 [0,09; 1,30] p=0,1134
Mayo-Stadium II	7/76 (9,2%)	NA [NA; NA]	17/80 (21,3%)	NA [9,17; NA]	0,33 [0,14; 0,81] p=0,0149
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	11/72 (15,3%)	NA [7,46; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,47; 3,43] p=0,6419

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0113					
Liste A	13/147 (8,8%)	NA [NA; NA]	27/146 (18,5%)	NA [13,01; NA]	0,36 [0,18; 0,70] p=0,0024
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [9,27; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,64; 9,06] p=0,1957
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5354					
<60 ml/min	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	14/62 (22,6%)	NA [9,17; NA]	0,46 [0,19; 1,10] p=0,0810
>=60 ml/min	13/126 (10,3%)	NA [NA; NA]	16/131 (12,2%)	NA [13,67; NA]	0,61 [0,29; 1,28] p=0,1944
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7317					
ja	17/140 (12,1%)	NA [NA; NA]	22/137 (16,1%)	NA [9,17; NA]	0,55 [0,29; 1,03] p=0,0631
nein	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,40] p=0,1571
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0843					
Stadium I	5/39 (12,8%)	NA [14,82; NA]	1/36 (2,8%)	NA [13,01; NA]	4,75 [0,55; 40,95] p=0,1562
Stadium II	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	20/60 (33,3%)	NA [9,17; NA]	0,44 [0,21; 0,91] p=0,0274
Stadium III	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	9/18 (50,0%)	9,30 [1,91; NA]	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0632

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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 zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4314					
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,99; NA]	3/15 (20,0%)	NA [1,84; NA]	1,23 [0,20; 7,34] p=0,8242
normal	19/184 (10,3%)	NA [NA; NA]	27/178 (15,2%)	NA [13,67; NA]	0,53 [0,29; 0,95] p=0,0318
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5810					
ja	20/184 (10,9%)	NA [NA; NA]	29/171 (17,0%)	NA [13,67; NA]	0,54 [0,30; 0,95] p=0,0315
nein	1/11 (9,1%)	NA [7,39; NA]	1/22 (4,5%)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] p=0,9985
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,8859					
anomal	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [9,30; NA]	0,50 [0,17; 1,50] p=0,2150
normal	5/44 (11,4%)	NA [11,17; NA]	9/52 (17,3%)	NA [9,17; NA]	0,56 [0,19; 1,67] p=0,2969
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5950					
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [1,91; NA]	0,42 [0,04; 4,69] p=0,4846
Standardrisiko	18/138 (13,0%)	NA [14,82; NA]	23/147 (15,6%)	NA [13,67; NA]	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2649
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4022					
ECOG-PS 0	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,20; 1,02] p=0,0559
ECOG-PS ≥1	11/105 (10,5%)	NA [14,82; NA]	17/122 (13,9%)	NA [13,01; NA]	0,68 [0,32; 1,44] p=0,3108

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

EQ-5D VASAnhang 4-I Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Verbesserung >= MCID 7 Punkte								
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	106/195 (54,4%)	5,16 [2,89; 8,21]	77/193 (39,9%)	9,23 [5,22; NA]	1,77 [1,19; 2,65] p=0,0051	1,36 [1,09; 1,69] p=0,0056	14,30% [4,40%; 24,20%] p=0,0045	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0695
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2318								
männlich	59/108 (54,6%)	3,25 [1,97; 9,27]	45/117 (38,5%)	11,34 [5,65; 17,35]	1,93 [1,13; 3,28] p=0,0153	1,42 [1,07; 1,89] p=0,0164	16,20% [3,30%; 29,00%] p=0,0139	1,57 [1,06; 2,31] p=0,0244
weiblich	47/87 (54,0%)	6,28 [3,71; 9,72]	32/76 (42,1%)	5,22 [2,14; NA]	1,62 [0,87; 3,00] p=0,1300	1,28 [0,93; 1,78] p=0,1355	11,90% [-3,30%; 27,20%] p=0,1259	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8379
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4346								
<65 Jahre	62/108 (57,4%)	5,36 [2,83; 9,27]	41/97 (42,3%)	6,28 [2,04; NA]	1,84 [1,06; 3,21] p=0,0308	1,36 [1,02; 1,80] p=0,0344	15,10% [1,60%; 28,70%] p=0,0285	1,18 [0,80; 1,76] p=0,4094
>=65 Jahre	44/87 (50,6%)	4,86 [2,76; 10,25]	36/96 (37,5%)	17,35 [5,22; NA]	1,71 [0,95; 3,08] p=0,0758	1,35 [0,97; 1,88] p=0,0769	13,10% [-1,20%; 27,40%] p=0,0729	1,54 [0,99; 2,40] p=0,0544

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3701								
weiß	85/151 (56,3%)	4,76 [2,83; 8,21]	53/143 (37,1%)	11,34 [5,22; NA]	2,19 [1,37; 3,49] p=0,0010	1,52 [1,18; 1,96] p=0,0014	19,20% [8,00%; 30,40%] p=0,0008	1,47 [1,04; 2,08] p=0,0275
asiatisch	15/30 (50,0%)	6,28 [2,10; NA]	16/34 (47,1%)	3,02 [1,91; 17,35]	1,13 [0,42; 3,01] p=0,8157	1,06 [0,64; 1,76] p=0,8140	2,90% [-21,60%; 27,50%] p=0,8142	0,87 [0,43; 1,76] p=0,6977
andere	6/14 (42,9%)	2,83 [0,99; 9,27]	8/16 (50,0%)	6,28 [1,05; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,7005	0,86 [0,39; 1,87] p=0,6979	-7,10% [-42,80%; 28,50%] p=0,6947	1,51 [0,52; 4,37] p=0,4503
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4195								
<=65 kg	33/62 (53,2%)	5,65 [1,94; 9,72]	32/74 (43,2%)	6,21 [1,94; NA]	1,49 [0,76; 2,94] p=0,2475	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2449	10,00% [-6,80%; 26,80%] p=0,2437	1,28 [0,79; 2,08] p=0,3210
>65 kg bis 85 kg	51/96 (53,1%)	5,91 [3,25; 10,25]	30/74 (40,5%)	9,23 [2,83; NA]	1,66 [0,90; 3,07] p=0,1044	1,31 [0,94; 1,83] p=0,1125	12,60% [-2,40%; 27,60%] p=0,0999	1,17 [0,74; 1,83] p=0,5060
>85 kg	22/37 (59,5%)	2,37 [1,08; 16,72]	15/45 (33,3%)	NA [4,76; NA]	2,93 [1,19; 7,23] p=0,0187	1,78 [1,09; 2,92] p=0,0210	26,10% [5,20%; 47,10%] p=0,0146	1,96 [1,00; 3,82] p=0,0485

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7545								
Mayo-Stadium I	26/47 (55,3%)	9,20 [2,76; 14,82]	19/43 (44,2%)	9,23 [1,94; NA]	1,56 [0,68; 3,60] p=0,2941	1,25 [0,82; 1,91] p=0,2977	11,10% [-9,40%; 31,70%] p=0,2883	1,20 [0,67; 2,18] p=0,5379
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	4,86 [2,89; 8,21]	34/80 (42,5%)	11,34 [1,97; NA]	1,50 [0,80; 2,83] p=0,2067	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2073	10,10% [-5,50%; 25,70%] p=0,2030	1,21 [0,76; 1,91] p=0,4243
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	40/72 (55,6%)	2,83 [1,84; 9,66]	24/70 (34,3%)	6,44 [3,78; NA]	2,40 [1,22; 4,72] p=0,0112	1,62 [1,10; 2,38] p=0,0139	21,30% [5,30%; 37,30%] p=0,0091	1,55 [0,93; 2,60] p=0,0930
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4813								
Liste A	76/147 (51,7%)	6,28 [3,25; 9,66]	57/146 (39,0%)	8,38 [4,76; NA]	1,67 [1,05; 2,66] p=0,0298	1,32 [1,02; 1,71] p=0,0315	12,70% [1,40%; 24,00%] p=0,0282	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2238
Liste B	30/48 (62,5%)	1,97 [1,05; 9,72]	20/47 (42,6%)	9,23 [1,84; NA]	2,25 [0,99; 5,12] p=0,0528	1,47 [0,99; 2,19] p=0,0583	19,90% [0,30%; 39,60%] p=0,0470	1,52 [0,86; 2,69] p=0,1448
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9040								
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	3,78 [2,76; 9,27]	24/62 (38,7%)	6,44 [2,14; NA]	1,54 [0,77; 3,08] p=0,2259	1,27 [0,86; 1,89] p=0,2302	10,60% [-6,40%; 27,50%] p=0,2209	1,31 [0,78; 2,23] p=0,3095
>=60 ml/min	72/126 (57,1%)	5,91 [2,83; 9,66]	53/131 (40,5%)	11,34 [4,76; NA]	1,96 [1,20; 3,22] p=0,0076	1,41 [1,09; 1,83] p=0,0084	16,70% [4,60%; 28,70%] p=0,0067	1,35 [0,95; 1,93] p=0,0948

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5794								
ja	76/140 (54,3%)	4,70 [2,83; 7,42]	55/137 (40,1%)	6,21 [3,02; NA]	1,77 [1,10; 2,85] p=0,0187	1,35 [1,05; 1,75] p=0,0203	14,10% [2,50%; 25,80%] p=0,0173	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2096
nein	30/55 (54,5%)	9,20 [2,83; 13,01]	22/56 (39,3%)	17,35 [8,38; NA]	1,85 [0,87; 3,94] p=0,1088	1,39 [0,93; 2,08] p=0,1125	15,30% [-3,10%; 33,60%] p=0,1032	1,48 [0,85; 2,56] p=0,1654
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9501								
Stadium I	19/39 (48,7%)	8,21 [1,91; NA]	12/36 (33,3%)	NA [1,97; NA]	1,90 [0,75; 4,84] p=0,1794	1,46 [0,83; 2,57] p=0,1865	15,40% [-6,60%; 37,40%] p=0,1701	1,32 [0,64; 2,73] p=0,4494
Stadium II	38/56 (67,9%)	2,92 [2,10; 6,28]	26/60 (43,3%)	9,23 [1,51; NA]	2,76 [1,29; 5,89] p=0,0082	1,57 [1,11; 2,20] p=0,0099	24,50% [7,00%; 42,00%] p=0,0061	1,53 [0,93; 2,52] p=0,0972
Stadium III	11/19 (57,9%)	2,83 [1,02; 9,27]	10/18 (55,6%)	5,22 [1,08; NA]	1,10 [0,30; 4,04] p=0,8874	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8860	2,30% [-29,60%; 34,30%] p=0,8858	1,52 [0,64; 3,60] p=0,3430
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1747								
anomal	8/11 (72,7%)	7,46 [0,95; 20,47]	9/15 (60,0%)	1,84 [1,02; NA]	1,78 [0,33; 9,55] p=0,5087	1,21 [0,70; 2,10] p=0,4924	12,70% [-23,40%; 48,90%] p=0,4902	0,66 [0,23; 1,90] p=0,4362
normal	98/184 (53,3%)	4,86 [2,83; 8,21]	68/178 (38,2%)	11,34 [5,65; NA]	1,84 [1,21; 2,80] p=0,0041	1,39 [1,11; 1,76] p=0,0048	15,10% [4,90%; 25,20%] p=0,0036	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0263
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8911								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	105/184 (57,1%)	5,16 [2,89; 8,21]	73/171 (42,7%)	8,38 [4,89; NA]	1,78 [1,17; 2,72] p=0,0069	1,34 [1,08; 1,66] p=0,0079	14,40% [4,10%; 24,70%] p=0,0062	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0686
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,45; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,67 [0,18; 15,02] p=0,6490
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1045								
anomal	29/51 (56,9%)	3,25 [1,91; 11,30]	19/55 (34,5%)	NA [3,81; NA]	2,50 [1,14; 5,47] p=0,0217	1,65 [1,06; 2,54] p=0,0248	22,30% [3,80%; 40,80%] p=0,0181	1,71 [0,96; 3,04] p=0,0704
normal	21/44 (47,7%)	11,14 [2,76; 14,82]	25/52 (48,1%)	6,28 [1,94; 17,35]	0,99 [0,44; 2,20] p=0,9729	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9727	-0,30% [-20,40%; 19,70%] p=0,9727	0,82 [0,46; 1,48] p=0,5134
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6225								
Hochrisiko	12/17 (70,6%)	7,42 [1,94; 11,30]	7/19 (36,8%)	1,91 [0,95; NA]	4,11 [1,02; 16,67] p=0,0459	1,92 [0,99; 3,72] p=0,0549	33,70% [3,10%; 64,40%] p=0,0309	0,97 [0,37; 2,54] p=0,9510
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	3,78 [2,83; 9,66]	59/147 (40,1%)	6,90 [4,89; NA]	1,68 [1,05; 2,68] p=0,0311	1,32 [1,02; 1,70] p=0,0321	12,80% [1,30%; 24,30%] p=0,0296	1,32 [0,94; 1,87] p=0,1105

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3810								
ECOG-PS 0	46/90 (51,1%)	7,36 [2,83; 13,01]	30/71 (42,3%)	9,23 [2,83; NA]	1,43 [0,76; 2,67] p=0,2651	1,21 [0,86; 1,70] p=0,2709	8,90% [-6,60%; 24,30%] p=0,2611	1,17 [0,74; 1,85] p=0,5027
ECOG-PS >=1	60/105 (57,1%)	4,76 [2,76; 7,42]	47/122 (38,5%)	8,38 [4,76; NA]	2,13 [1,25; 3,62] p=0,0052	1,48 [1,12; 1,96] p=0,0056	18,60% [5,80%; 31,40%] p=0,0044	1,50 [1,02; 2,20] p=0,0392
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte								
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	108/195 (55,4%)	2,23 [1,94; 3,75]	117/193 (60,6%)	2,79 [1,91; 2,89]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3158	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3194	-5,10% [-15,00%; 4,90%] p=0,3177	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4580
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2639								
männlich	58/108 (53,7%)	2,69 [1,94; 5,52]	76/117 (65,0%)	1,97 [1,91; 2,86]	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0864	0,83 [0,66; 1,03] p=0,0900	-11,30% [-24,00%; 1,50%] p=0,0842	0,75 [0,53; 1,06] p=0,0991
weiblich	50/87 (57,5%)	2,00 [1,91; 4,14]	41/76 (53,9%)	2,83 [1,84; 3,91]	1,15 [0,62; 2,14] p=0,6523	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6524	3,50% [-11,80%; 18,80%] p=0,6513	1,02 [0,67; 1,54] p=0,9282

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4868								
<65 Jahre	60/108 (55,6%)	2,86 [1,97; 5,52]	54/97 (55,7%)	2,83 [1,91; 4,01]	0,99 [0,57; 1,73] p=0,9869	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9868	-0,10% [-13,70%; 13,50%] p=0,9869	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7876
>=65 Jahre	48/87 (55,2%)	2,00 [1,91; 4,67]	63/96 (65,6%)	1,97 [1,15; 2,86]	0,65 [0,35; 1,17] p=0,1494	0,84 [0,66; 1,07] p=0,1538	-10,50% [-24,60%; 3,70%] p=0,1469	0,77 [0,53; 1,13] p=0,1835
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8563								
weiß	83/151 (55,0%)	2,86 [1,97; 4,67]	85/143 (59,4%)	2,83 [1,91; 3,81]	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4393	0,93 [0,76; 1,13] p=0,4384	-4,50% [-15,80%; 6,80%] p=0,4379	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2863
asiatisch	22/30 (73,3%)	1,91 [1,05; 2,17]	24/34 (70,6%)	1,91 [1,02; 2,83]	1,15 [0,38; 3,42] p=0,8089	1,04 [0,77; 1,41] p=0,8069	2,70% [-19,30%; 24,80%] p=0,8070	0,90 [0,50; 1,61] p=0,7136
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	7,66 [1,02; 12,42]	0,27 [0,06; 1,36] p=0,1112	0,43 [0,14; 1,31] p=0,1368	-28,60% [-61,20%; 4,00%] p=0,0858	0,69 [0,18; 2,67] p=0,5903

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3531								
<=65 kg	37/62 (59,7%)	2,69 [1,91; 4,86]	47/74 (63,5%)	1,91 [1,05; 3,75]	0,85 [0,42; 1,70] p=0,6478	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6483	-3,80% [-20,20%; 12,60%] p=0,6469	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3332
>65 kg bis 85 kg	53/96 (55,2%)	1,97 [1,84; 2,86]	40/74 (54,1%)	2,83 [1,91; 4,67]	1,05 [0,57; 1,93] p=0,8812	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8810	1,20% [-13,90%; 16,20%] p=0,8809	1,08 [0,71; 1,63] p=0,7213
>85 kg	18/37 (48,6%)	5,52 [1,97; NA]	30/45 (66,7%)	2,37 [1,91; 4,70]	0,47 [0,19; 1,16] p=0,1014	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1135	-18,00% [-39,20%; 3,20%] p=0,0956	0,60 [0,33; 1,07] p=0,0847
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4387								
Mayo-Stadium I	24/47 (51,1%)	5,58 [1,94; NA]	24/43 (55,8%)	2,83 [1,91; NA]	0,83 [0,36; 1,90] p=0,6537	0,92 [0,62; 1,35] p=0,6516	-4,80% [-25,40%; 15,90%] p=0,6514	0,82 [0,46; 1,44] p=0,4862
Mayo-Stadium II	47/76 (61,8%)	2,17 [1,97; 2,86]	51/80 (63,7%)	2,83 [1,91; 4,01]	0,92 [0,48; 1,76] p=0,8059	0,97 [0,76; 1,24] p=0,8055	-1,90% [-17,10%; 13,30%] p=0,8053	1,05 [0,71; 1,56] p=0,8083
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	1,94 [1,87; 7,42]	42/70 (60,0%)	1,91 [1,22; 2,83]	0,70 [0,36; 1,37] p=0,3035	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3034	-8,60% [-24,90%; 7,70%] p=0,2998	0,71 [0,46; 1,12] p=0,1398

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0432								
Liste A	87/147 (59,2%)	1,96 [1,87; 2,83]	86/146 (58,9%)	2,79 [1,91; 3,75]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9613	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9612	0,30% [-11,00%; 11,50%] p=0,9612	1,01 [0,75; 1,36] p=0,9678
Liste B	21/48 (43,8%)	7,42 [2,76; NA]	31/47 (66,0%)	1,94 [1,08; 3,75]	0,40 [0,17; 0,92] p=0,0306	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0346	-22,20% [-41,70%; -2,70%] p=0,0256	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0179
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8608								
<60 ml/min	35/69 (50,7%)	2,69 [1,91; 5,58]	36/62 (58,1%)	1,97 [1,22; 4,27]	0,74 [0,37; 1,48] p=0,4017	0,87 [0,64; 1,20] p=0,3995	-7,30% [-24,40%; 9,70%] p=0,3982	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4215
>=60 ml/min	73/126 (57,9%)	2,17 [1,94; 3,75]	81/131 (61,8%)	2,79 [1,91; 2,92]	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5249	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5249	-3,90% [-15,90%; 8,10%] p=0,5239	0,87 [0,63; 1,20] p=0,3928
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8492								
ja	80/140 (57,1%)	2,00 [1,91; 2,89]	84/137 (61,3%)	1,97 [1,91; 2,92]	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4808	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4803	-4,20% [-15,70%; 7,40%] p=0,4796	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3654
nein	28/55 (50,9%)	3,84 [1,97; NA]	33/56 (58,9%)	2,83 [1,91; 4,70]	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3980	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3982	-8,00% [-26,50%; 10,40%] p=0,3944	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4104

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9409								
Stadium I	25/39 (64,1%)	2,81 [1,25; 7,42]	22/36 (61,1%)	1,91 [1,05; 4,14]	1,14 [0,45; 2,90] p=0,7904	1,05 [0,74; 1,49] p=0,7895	3,00% [-18,90%; 24,90%] p=0,7890	0,81 [0,46; 1,44] p=0,4747
Stadium II	30/56 (53,6%)	2,83 [1,91; NA]	36/60 (60,0%)	2,79 [1,91; 4,70]	0,77 [0,37; 1,61] p=0,4867	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4870	-6,40% [-24,40%; 11,60%] p=0,4841	0,83 [0,51; 1,35] p=0,4568
Stadium III	11/19 (57,9%)	2,23 [1,02; 5,58]	12/18 (66,7%)	1,94 [0,99; NA]	0,69 [0,18; 2,62] p=0,5875	0,87 [0,53; 1,44] p=0,5831	-8,80% [-39,90%; 22,30%] p=0,5804	0,93 [0,41; 2,12] p=0,8679
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2587								
anomal	8/11 (72,7%)	1,91 [0,95; 7,36]	8/15 (53,3%)	3,91 [1,87; NA]	2,33 [0,44; 12,40] p=0,3248	1,36 [0,75; 2,47] p=0,3076	19,40% [-17,10%; 55,90%] p=0,2973	1,25 [0,45; 3,50] p=0,6682
normal	100/184 (54,3%)	2,30 [1,97; 3,81]	109/178 (61,2%)	2,37 [1,91; 2,86]	0,75 [0,50; 1,15] p=0,1853	0,89 [0,74; 1,06] p=0,1855	-6,90% [-17,00%; 3,30%] p=0,1835	0,82 [0,63; 1,08] p=0,1533
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9781								
ja	108/184 (58,7%)	2,17 [1,94; 3,75]	106/171 (62,0%)	2,79 [1,91; 2,86]	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5270	0,95 [0,80; 1,12] p=0,5261	-3,30% [-13,50%; 6,90%] p=0,5259	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2891
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	2,89 [1,22; 4,99]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-70,90%; -29,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9945
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2696								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	31/51 (60,8%)	1,94 [1,02; 3,71]	33/55 (60,0%)	2,92 [1,91; 4,67]	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9346	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9342	0,80% [-17,80%; 19,40%] p=0,9342	1,14 [0,69; 1,86] p=0,6107
normal	23/44 (52,3%)	2,17 [1,91; NA]	33/52 (63,5%)	1,94 [1,48; 3,91]	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2704	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2769	-11,20% [-30,90%; 8,50%] p=0,2663	0,73 [0,43; 1,25] p=0,2501
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8050								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	1,91 [1,02; NA]	11/19 (57,9%)	2,10 [1,05; 4,80]	1,04 [0,28; 3,92] p=0,9556	1,02 [0,58; 1,76] p=0,9550	0,90% [-31,30%; 33,20%] p=0,9550	0,99 [0,42; 2,33] p=0,9765
Standardrisiko	76/138 (55,1%)	2,83 [1,97; 4,86]	90/147 (61,2%)	2,79 [1,91; 3,75]	0,78 [0,48; 1,24] p=0,2934	0,90 [0,74; 1,10] p=0,2949	-6,20% [-17,60%; 5,30%] p=0,2919	0,82 [0,61; 1,12] p=0,2166
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7289								
ECOG-PS 0	54/90 (60,0%)	2,23 [1,97; 4,14]	42/71 (59,2%)	2,79 [1,45; 4,14]	1,04 [0,55; 1,95] p=0,9139	1,01 [0,79; 1,31] p=0,9137	0,80% [-14,40%; 16,10%] p=0,9136	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6163
ECOG-PS >=1	54/105 (51,4%)	2,17 [1,87; 5,58]	75/122 (61,5%)	2,23 [1,91; 3,38]	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1284	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1333	-10,00% [-22,90%; 2,80%] p=0,1264	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2739

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	88/195 (45,1%)	9,17 [5,36; 11,30]	69/193 (35,8%)	16,79 [6,28; NA]	1,47 [0,98; 2,21] p=0,0612	1,26 [0,99; 1,61] p=0,0643	9,40% [-0,40%; 19,10%] p=0,0608	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2755
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2214								
männlich	49/108 (45,4%)	7,42 [3,78; NA]	39/117 (33,3%)	16,79 [8,38; NA]	1,66 [0,97; 2,85] p=0,0651	1,36 [0,98; 1,89] p=0,0666	12,00% [-0,70%; 24,70%] p=0,0631	1,38 [0,91; 2,10] p=0,1345
weiblich	39/87 (44,8%)	9,66 [5,65; 17,58]	30/76 (39,5%)	6,44 [2,83; NA]	1,25 [0,67; 2,33] p=0,4914	1,14 [0,79; 1,63] p=0,4924	5,40% [-9,80%; 20,50%] p=0,4890	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6719
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4983								
<65 Jahre	52/108 (48,1%)	9,17 [4,73; 20,47]	37/97 (38,1%)	NA [3,78; NA]	1,51 [0,86; 2,63] p=0,1501	1,26 [0,92; 1,74] p=0,1540	10,00% [-3,50%; 23,50%] p=0,1464	1,03 [0,68; 1,58] p=0,8836
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	8,77 [3,65; 11,20]	32/96 (33,3%)	16,79 [6,44; NA]	1,41 [0,77; 2,58] p=0,2620	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2617	8,00% [-6,00%; 22,00%] p=0,2600	1,34 [0,83; 2,16] p=0,2254

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3427								
weiß	71/151 (47,0%)	8,77 [4,86; 11,20]	46/143 (32,2%)	NA [8,38; NA]	1,87 [1,16; 3,01] p=0,0094	1,46 [1,09; 1,96] p=0,0109	14,90% [3,80%; 25,90%] p=0,0084	1,32 [0,91; 1,92] p=0,1405
asiatisch	12/30 (40,0%)	11,30 [3,65; NA]	15/34 (44,1%)	3,94 [1,91; NA]	0,84 [0,31; 2,29] p=0,7412	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7401	-4,10% [-28,30%; 20,10%] p=0,7388	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4279
andere	5/14 (35,7%)	2,83 [0,99; 9,27]	8/16 (50,0%)	6,28 [1,05; NA]	0,56 [0,13; 2,41] p=0,4386	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4414	-14,30% [-49,40%; 20,80%] p=0,4247	1,22 [0,40; 3,77] p=0,7288
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1843								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	9,20 [2,83; 11,30]	29/74 (39,2%)	6,90 [2,83; NA]	1,36 [0,69; 2,70] p=0,3748	1,19 [0,81; 1,76] p=0,3723	7,60% [-9,10%; 24,30%] p=0,3726	1,23 [0,74; 2,06] p=0,4263
>65 kg bis 85 kg	39/96 (40,6%)	10,05 [7,36; 20,47]	27/74 (36,5%)	16,79 [3,78; NA]	1,19 [0,64; 2,22] p=0,5842	1,11 [0,76; 1,64] p=0,5852	4,10% [-10,60%; 18,90%] p=0,5817	0,89 [0,54; 1,46] p=0,6485
>85 kg	20/37 (54,1%)	3,78 [1,48; 17,58]	13/45 (28,9%)	NA [5,58; NA]	2,90 [1,16; 7,22] p=0,0215	1,87 [1,08; 3,23] p=0,0246	25,20% [4,40%; 46,00%] p=0,0178	1,94 [0,96; 3,93] p=0,0662

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9159								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	17,58 [7,36; 17,58]	15/43 (34,9%)	NA [4,70; NA]	1,27 [0,54; 2,98] p=0,5901	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5897	5,50% [-14,50%; 25,50%] p=0,5870	1,08 [0,55; 2,13] p=0,8177
Mayo-Stadium II	36/76 (47,4%)	7,42 [3,78; 11,20]	31/80 (38,8%)	16,79 [2,83; NA]	1,42 [0,75; 2,69] p=0,2786	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2787	8,60% [-6,90%; 24,10%] p=0,2755	1,14 [0,71; 1,85] p=0,5886
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	7,42 [1,94; NA]	23/70 (32,9%)	6,90 [3,94; NA]	1,73 [0,88; 3,42] p=0,1150	1,40 [0,92; 2,12] p=0,1191	13,00% [-2,90%; 28,90%] p=0,1102	1,30 [0,76; 2,23] p=0,3384
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5704								
Liste A	62/147 (42,2%)	9,66 [7,36; 17,58]	50/146 (34,2%)	16,79 [6,21; NA]	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1632	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1647	7,90% [-3,20%; 19,00%] p=0,1610	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6475
Liste B	26/48 (54,2%)	3,78 [1,12; NA]	19/47 (40,4%)	NA [1,84; NA]	1,74 [0,77; 3,93] p=0,1822	1,34 [0,87; 2,07] p=0,1861	13,70% [-6,10%; 33,60%] p=0,1757	1,36 [0,75; 2,46] p=0,3089
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4297								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	5,65 [2,92; 9,72]	21/62 (33,9%)	NA [3,94; NA]	1,79 [0,88; 3,63] p=0,1065	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1126	14,00% [-2,70%; 30,60%] p=0,1007	1,41 [0,81; 2,44] p=0,2246
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	10,05 [5,55; NA]	48/131 (36,6%)	16,79 [5,58; NA]	1,34 [0,81; 2,21] p=0,2526	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2529	7,00% [-5,00%; 19,00%] p=0,2507	1,07 [0,73; 1,58] p=0,7134

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7749								
ja	66/140 (47,1%)	7,36 [3,71; 10,25]	51/137 (37,2%)	6,90 [3,78; NA]	1,50 [0,93; 2,43] p=0,0954	1,27 [0,96; 1,68] p=0,0975	9,90% [-1,70%; 21,50%] p=0,0930	1,12 [0,78; 1,62] p=0,5341
nein	22/55 (40,0%)	11,30 [7,92; NA]	18/56 (32,1%)	16,79 [16,79; NA]	1,41 [0,65; 3,06] p=0,3908	1,24 [0,76; 2,05] p=0,3909	7,90% [-10,00%; 25,70%] p=0,3873	1,25 [0,67; 2,33] p=0,4904
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7747								
Stadium I	18/39 (46,2%)	10,05 [3,78; NA]	11/36 (30,6%)	16,79 [5,58; NA]	1,95 [0,76; 5,03] p=0,1686	1,51 [0,83; 2,75] p=0,1763	15,60% [-6,10%; 37,30%] p=0,1590	1,33 [0,63; 2,83] p=0,4517
Stadium II	29/56 (51,8%)	7,36 [2,92; 11,30]	24/60 (40,0%)	NA [1,84; NA]	1,61 [0,77; 3,36] p=0,2049	1,29 [0,87; 1,93] p=0,2056	11,80% [-6,20%; 29,80%] p=0,2000	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6050
Stadium III	11/19 (57,9%)	3,76 [1,87; 9,27]	8/18 (44,4%)	NA [1,08; NA]	1,72 [0,47; 6,32] p=0,4197	1,30 [0,69; 2,48] p=0,4205	13,50% [-18,50%; 45,40%] p=0,4091	1,90 [0,75; 4,81] p=0,1732
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3081								
anomal	7/11 (63,6%)	7,46 [0,95; 20,47]	8/15 (53,3%)	1,84 [1,02; NA]	1,53 [0,31; 7,53] p=0,6064	1,19 [0,62; 2,29] p=0,5948	10,30% [-27,70%; 48,30%] p=0,5953	0,69 [0,23; 2,04] p=0,5014
normal	81/184 (44,0%)	9,17 [5,36; 11,30]	61/178 (34,3%)	16,79 [6,44; NA]	1,51 [0,99; 2,31] p=0,0578	1,28 [0,99; 1,67] p=0,0597	9,80% [-0,30%; 19,80%] p=0,0560	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2198
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9689								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	87/184 (47,3%)	9,17 [5,36; 11,20]	65/171 (38,0%)	16,79 [6,28; NA]	1,46 [0,96; 2,23] p=0,0782	1,24 [0,97; 1,59] p=0,0805	9,30% [-1,00%; 19,50%] p=0,0761	1,16 [0,84; 1,61] p=0,3545
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,45; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,67 [0,18; 15,02] p=0,6490
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4247								
anomal	20/51 (39,2%)	NA [3,25; NA]	17/55 (30,9%)	NA [5,58; NA]	1,44 [0,65; 3,22] p=0,3723	1,27 [0,75; 2,14] p=0,3718	8,30% [-9,80%; 26,40%] p=0,3692	1,19 [0,62; 2,27] p=0,6058
normal	18/44 (40,9%)	10,25 [2,79; NA]	23/52 (44,2%)	6,28 [1,94; NA]	0,87 [0,39; 1,97] p=0,7443	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7438	-3,30% [-23,20%; 16,50%] p=0,7427	0,82 [0,44; 1,51] p=0,5181
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3832								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	9,17 [1,94; NA]	7/19 (36,8%)	1,91 [0,95; NA]	1,93 [0,51; 7,31] p=0,3386	1,44 [0,69; 3,01] p=0,3369	16,10% [-16,00%; 48,20%] p=0,3263	0,71 [0,26; 1,98] p=0,5130
Standardrisiko	62/138 (44,9%)	9,66 [3,78; 20,47]	53/147 (36,1%)	16,79 [6,21; NA]	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1277	1,25 [0,94; 1,66] p=0,1285	8,90% [-2,50%; 20,20%] p=0,1259	1,19 [0,82; 1,72] p=0,3642

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2706								
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	9,27 [5,65; NA]	27/71 (38,0%)	NA [3,68; NA]	1,19 [0,63; 2,25] p=0,5914	1,11 [0,76; 1,63] p=0,5922	4,20% [-11,00%; 19,40%] p=0,5891	0,97 [0,59; 1,58] p=0,8952
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	7,42 [3,25; 10,25]	42/122 (34,4%)	16,79 [6,21; NA]	1,73 [1,01; 2,96] p=0,0440	[1,01; 1,90] p=0,0446	13,20% [0,50%; 25,90%] p=0,0424	1,37 [0,90; 2,06] p=0,1387
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	103/195 (52,8%)	3,19 [2,00; 5,52]	106/193 (54,9%)	2,86 [2,10; 4,14]	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6912	0,96 [0,80; 1,16] p=0,6934	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6930	0,96 [0,72; 1,26] p=0,7528
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2141								
männlich	54/108 (50,0%)	3,19 [2,00; NA]	69/117 (59,0%)	2,86 [1,94; 4,67]	0,70 [0,41; 1,18] p=0,1777	0,85 [0,67; 1,08] p=0,1806	-9,00% [-21,90%; 4,00%] p=0,1752	0,79 [0,55; 1,12] p=0,1858
weiblich	49/87 (56,3%)	2,89 [1,94; 5,58]	37/76 (48,7%)	3,75 [1,91; NA]	1,36 [0,73; 2,52] p=0,3314	1,16 [0,86; 1,55] p=0,3343	7,60% [-7,70%; 23,00%] p=0,3287	1,12 [0,73; 1,71] p=0,6139

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3629								
<65 Jahre	58/108 (53,7%)	3,19 [1,97; 7,36]	48/97 (49,5%)	3,78 [1,94; 11,53]	1,18 [0,68; 2,05] p=0,5471	1,08 [0,83; 1,42] p=0,5475	4,20% [-9,50%; 17,90%] p=0,5458	1,05 [0,72; 1,55] p=0,7848
>=65 Jahre	45/87 (51,7%)	2,86 [1,94; 5,58]	58/96 (60,4%)	2,79 [1,91; 3,81]	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2378	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2410	-8,70% [-23,00%; 5,70%] p=0,2352	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2903
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9965								
weiß	79/151 (52,3%)	3,75 [2,00; 5,62]	78/143 (54,5%)	2,89 [1,94; 4,67]	0,91 [0,58; 1,45] p=0,7024	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7018	-2,20% [-13,60%; 9,20%] p=0,7018	0,91 [0,66; 1,24] p=0,5335
asiatisch	21/30 (70,0%)	1,97 [1,12; 5,58]	22/34 (64,7%)	1,94 [1,02; 3,78]	1,27 [0,45; 3,64] p=0,6552	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6516	5,30% [-17,70%; 28,20%] p=0,6512	0,90 [0,49; 1,64] p=0,7283
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	12,42 [1,91; 12,42]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	1,02 [0,24; 4,28] p=0,9779

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2784								
<=65 kg	35/62 (56,5%)	3,75 [1,94; 5,58]	43/74 (58,1%)	2,79 [1,77; 3,91]	0,94 [0,47; 1,85] p=0,8463	0,97 [0,73; 1,30] p=0,8460	-1,70% [-18,40%; 15,00%] p=0,8458	0,85 [0,55; 1,33] p=0,4882
>65 kg bis 85 kg	51/96 (53,1%)	2,17 [1,94; 4,60]	35/74 (47,3%)	3,81 [1,94; NA]	1,26 [0,69; 2,32] p=0,4525	1,12 [0,83; 1,52] p=0,4556	5,80% [-9,30%; 21,00%] p=0,4504	1,19 [0,78; 1,83] p=0,4233
>85 kg	17/37 (45,9%)	5,62 [2,00; NA]	28/45 (62,2%)	2,89 [1,91; 4,86]	0,52 [0,21; 1,25] p=0,1430	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1542	-16,30% [-37,70%; 5,10%] p=0,1363	0,61 [0,33; 1,12] p=0,1113
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2618								
Mayo-Stadium I	23/47 (48,9%)	7,36 [2,86; NA]	21/43 (48,8%)	4,70 [1,94; NA]	1,00 [0,44; 2,30] p=0,9926	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9925	0,10% [-20,60%; 20,80%] p=0,9925	0,90 [0,50; 1,64] p=0,7374
Mayo-Stadium II	47/76 (61,8%)	2,69 [1,97; 3,94]	46/80 (57,5%)	2,89 [1,94; 4,67]	1,20 [0,63; 2,27] p=0,5818	1,08 [0,83; 1,39] p=0,5806	4,30% [-11,00%; 19,70%] p=0,5801	1,18 [0,79; 1,78] p=0,4207
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	1,97 [1,91; NA]	39/70 (55,7%)	1,97 [1,91; 3,81]	0,67 [0,35; 1,30] p=0,2407	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2414	-9,90% [-26,20%; 6,50%] p=0,2367	0,71 [0,45; 1,14] p=0,1527

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0910								
Liste A	84/147 (57,1%)	2,00 [1,94; 3,75]	79/146 (54,1%)	2,89 [1,94; 4,67]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6019	1,06 [0,86; 1,30] p=0,6015	3,00% [-8,30%; 14,40%] p=0,6011	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7226
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,71; NA]	27/47 (57,4%)	2,83 [1,91; NA]	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0831	0,69 [0,45; 1,06] p=0,0877	-17,90% [-37,60%; 1,90%] p=0,0767	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0662
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4348								
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	3,94 [1,97; 7,36]	34/62 (54,8%)	2,79 [1,81; 4,80]	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3353	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3335	-8,50% [-25,50%; 8,60%] p=0,3317	0,78 [0,48; 1,27] p=0,3233
>=60 ml/min	71/126 (56,3%)	2,86 [1,97; 5,52]	72/131 (55,0%)	2,89 [2,10; 4,67]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8233	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8229	1,40% [-10,80%; 13,50%] p=0,8229	1,00 [0,72; 1,38] p=0,9839
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8198								
ja	76/140 (54,3%)	2,76 [1,94; 4,60]	76/137 (55,5%)	2,89 [1,91; 4,01]	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8427	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8424	-1,20% [-12,90%; 10,50%] p=0,8424	0,94 [0,68; 1,29] p=0,7086
nein	27/55 (49,1%)	5,58 [2,23; NA]	30/56 (53,6%)	2,86 [1,94; NA]	0,84 [0,40; 1,76] p=0,6383	0,92 [0,64; 1,32] p=0,6374	-4,50% [-23,10%; 14,10%] p=0,6364	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5687

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9058								
Stadium I	24/39 (61,5%)	3,19 [1,91; 7,66]	20/36 (55,6%)	1,91 [1,05; 4,86]	1,28 [0,51; 3,21] p=0,6016	1,11 [0,76; 1,63] p=0,6010	6,00% [-16,30%; 28,30%] p=0,5987	0,81 [0,44; 1,46] p=0,4793
Stadium II	27/56 (48,2%)	3,75 [1,97; NA]	30/60 (50,0%)	3,81 [2,10; NA]	0,93 [0,45; 1,93] p=0,8482	0,96 [0,67; 1,40] p=0,8477	-1,80% [-20,00%; 16,40%] p=0,8475	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9343
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,94 [1,02; NA]	12/18 (66,7%)	1,94 [0,99; NA]	0,56 [0,15; 2,10] p=0,3913	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3885	-14,00% [-45,30%; 17,20%] p=0,3791	0,81 [0,35; 1,87] p=0,6141
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1962								
anomal	8/11 (72,7%)	3,73 [0,95; 7,36]	7/15 (46,7%)	4,80 [1,87; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,54 [0,54; 4,43] p=0,4197
normal	95/184 (51,6%)	3,19 [2,00; 5,52]	99/178 (55,6%)	2,86 [1,94; 4,01]	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4476	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4471	-4,00% [-14,30%; 6,30%] p=0,4465	0,88 [0,66; 1,16] p=0,3646
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9684								
ja	103/184 (56,0%)	2,89 [2,00; 5,52]	95/171 (55,6%)	2,86 [1,94; 4,67]	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9362	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9361	0,40% [-9,90%; 10,80%] p=0,9361	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7223
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	2,89 [1,22; 4,99]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-70,90%; -29,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9945
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2586								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	29/51 (56,9%)	1,97 [1,05; 5,58]	30/55 (54,5%)	3,81 [2,79; 11,53]	1,10 [0,51; 2,37] p=0,8112	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8102	2,30% [-16,60%; 21,20%] p=0,8103	1,19 [0,71; 1,98] p=0,5129
normal	23/44 (52,3%)	4,73 [1,94; NA]	32/52 (61,5%)	2,79 [1,87; 4,14]	0,69 [0,30; 1,54] p=0,3630	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3673	-9,30% [-29,10%; 10,60%] p=0,3594	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2934
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7041								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	2,86 [1,02; NA]	11/19 (57,9%)	2,10 [1,05; 4,80]	0,82 [0,22; 3,06] p=0,7684	0,91 [0,51; 1,65] p=0,7663	-5,00% [-37,40%; 27,50%] p=0,7651	0,81 [0,34; 1,97] p=0,6453
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	3,61 [2,00; 5,58]	81/147 (55,1%)	3,75 [1,97; 4,67]	0,92 [0,57; 1,46] p=0,7096	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7094	-2,20% [-13,80%; 9,40%] p=0,7091	0,93 [0,67; 1,27] p=0,6292
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4785								
ECOG-PS 0	51/90 (56,7%)	2,86 [1,97; 7,36]	36/71 (50,7%)	2,92 [1,94; NA]	1,27 [0,68; 2,38] p=0,4524	1,12 [0,83; 1,50] p=0,4555	6,00% [-9,50%; 21,50%] p=0,4507	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8459
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	3,75 [1,94; 7,42]	70/122 (57,4%)	2,86 [1,94; 4,14]	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2378	0,86 [0,68; 1,10] p=0,2415	-7,90% [-20,80%; 5,10%] p=0,2357	0,85 [0,60; 1,22] p=0,3881

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/195 (32,8%)	NA [10,25; NA]	40/193 (20,7%)	NA [16,79; NA]	1,89 [1,19; 3,02] p=0,0069	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0081	12,00% [3,40%; 20,60%] p=0,0063	1,69 [1,13; 2,54] p=0,0105
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1381								
männlich	39/108 (36,1%)	NA [8,41; NA]	22/117 (18,8%)	NA [16,79; NA]	2,44 [1,33; 4,48] p=0,0036	1,92 [1,22; 3,02] p=0,0047	17,30% [5,80%; 28,80%] p=0,0032	2,04 [1,21; 3,44] p=0,0075
weiblich	25/87 (28,7%)	NA [9,72; NA]	18/76 (23,7%)	NA [11,53; NA]	1,30 [0,64; 2,63] p=0,4667	1,21 [0,72; 2,04] p=0,4678	5,10% [-8,40%; 18,50%] p=0,4627	1,10 [0,60; 2,01] p=0,7651
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2632								
<65 Jahre	34/108 (31,5%)	NA [NA; NA]	21/97 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,89; 3,13] p=0,1135	1,45 [0,91; 2,33] p=0,1183	9,80% [-2,20%; 21,80%] p=0,1082	1,31 [0,76; 2,25] p=0,3348
>=65 Jahre	30/87 (34,5%)	11,20 [5,68; NA]	19/96 (19,8%)	NA [16,79; NA]	2,13 [1,09; 4,16] p=0,0254	1,74 [1,06; 2,86] p=0,0283	14,70% [1,90%; 27,50%] p=0,0242	2,07 [1,17; 3,69] p=0,0130

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1340								
weiß	52/151 (34,4%)	NA [9,72; NA]	25/143 (17,5%)	NA [16,79; NA]	2,48 [1,44; 4,28] p=0,0010	1,97 [1,30; 2,99] p=0,0015	17,00% [7,10%; 26,80%] p=0,0007	1,92 [1,19; 3,10] p=0,0073
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [5,65; NA]	11/34 (32,4%)	NA [2,83; NA]	0,76 [0,26; 2,24] p=0,6220	0,82 [0,38; 1,77] p=0,6214	-5,70% [-28,00%; 16,60%] p=0,6174	0,73 [0,29; 1,82] p=0,4994
andere	4/14 (28,6%)	2,83 [0,99; NA]	4/16 (25,0%)	NA [3,78; NA]	1,20 [0,24; 6,07] p=0,8282	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8253	3,60% [-28,20%; 35,40%] p=0,8257	2,64 [0,65; 10,74] p=0,1747
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1276								
<=65 kg	20/62 (32,3%)	NA [4,73; NA]	19/74 (25,7%)	NA [11,53; NA]	1,38 [0,65; 2,90] p=0,3996	1,26 [0,74; 2,13] p=0,3982	6,60% [-8,70%; 21,90%] p=0,3995	1,31 [0,70; 2,46] p=0,3932
>65 kg bis 85 kg	29/96 (30,2%)	NA [10,05; NA]	16/74 (21,6%)	NA [12,03; NA]	1,57 [0,78; 3,17] p=0,2097	1,40 [0,82; 2,37] p=0,2160	8,60% [-4,50%; 21,70%] p=0,1998	1,29 [0,70; 2,38] p=0,4165
>85 kg	15/37 (40,5%)	11,20 [2,83; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	5,46 [1,75; 17,02] p=0,0021	3,65 [1,46; 9,10] p=0,0055	29,40% [11,10%; 47,70%] p=0,0016	4,12 [1,50; 11,35] p=0,0062

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5739								
Mayo-Stadium I	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,48; 3,72] p=0,5794	1,26 [0,56; 2,83] p=0,5793	4,80% [-12,00%; 21,60%] p=0,5752	1,23 [0,50; 3,07] p=0,6516
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	10,05 [5,91; NA]	21/80 (26,3%)	NA [16,79; NA]	1,64 [0,83; 3,24] p=0,1556	1,40 [0,88; 2,25] p=0,1581	10,60% [-3,90%; 25,10%] p=0,1525	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1839
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	25/72 (34,7%)	NA [5,58; NA]	11/70 (15,7%)	NA [11,53; NA]	2,85 [1,27; 6,39] p=0,0095	2,21 [1,18; 4,14] p=0,0134	19,00% [5,10%; 32,90%] p=0,0074	2,19 [1,07; 4,47] p=0,0310
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6445								
Liste A	40/147 (27,2%)	NA [NA; NA]	25/146 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,03; 3,18] p=0,0380	1,59 [1,02; 2,48] p=0,0409	10,10% [0,60%; 19,50%] p=0,0362	1,50 [0,91; 2,48] p=0,1107
Liste B	24/48 (50,0%)	8,41 [2,79; NA]	15/47 (31,9%)	NA [11,53; NA]	2,13 [0,93; 4,91] p=0,0747	1,57 [0,95; 2,59] p=0,0811	18,10% [-1,30%; 37,50%] p=0,0682	1,84 [0,96; 3,50] p=0,0652
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6575								
<60 ml/min	24/69 (34,8%)	9,72 [4,86; NA]	13/62 (21,0%)	NA [11,53; NA]	2,01 [0,92; 4,42] p=0,0807	1,66 [0,93; 2,97] p=0,0879	13,80% [-1,30%; 28,90%] p=0,0735	1,80 [0,92; 3,54] p=0,0880
>=60 ml/min	40/126 (31,7%)	NA [11,20; NA]	27/131 (20,6%)	NA [16,79; NA]	1,79 [1,02; 3,15] p=0,0425	1,54 [1,01; 2,35] p=0,0451	11,10% [0,50%; 21,80%] p=0,0410	1,49 [0,92; 2,43] p=0,1085

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5269								
ja	51/140 (36,4%)	11,20 [5,91; NA]	29/137 (21,2%)	NA [12,03; NA]	2,13 [1,25; 3,65] p=0,0052	1,72 [1,17; 2,54] p=0,0064	15,30% [4,80%; 25,80%] p=0,0044	1,69 [1,07; 2,67] p=0,0242
nein	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	11/56 (19,6%)	NA [16,79; NA]	1,27 [0,51; 3,13] p=0,6110	1,20 [0,59; 2,45] p=0,6102	4,00% [-11,30%; 19,30%] p=0,6091	1,24 [0,55; 2,77] p=0,6028
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8714								
Stadium I	13/39 (33,3%)	NA [5,91; NA]	5/36 (13,9%)	NA [16,79; NA]	3,10 [0,98; 9,85] p=0,0504	2,40 [0,95; 6,06] p=0,0640	19,40% [0,80%; 38,10%] p=0,0406	2,35 [0,84; 6,61] p=0,1053
Stadium II	20/56 (35,7%)	NA [5,65; NA]	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,96; 5,13] p=0,0596	1,79 [0,96; 3,31] p=0,0651	15,70% [-0,40%; 31,80%] p=0,0561	1,69 [0,82; 3,45] p=0,1531
Stadium III	8/19 (42,1%)	9,56 [1,94; NA]	6/18 (33,3%)	NA [2,83; NA]	1,46 [0,38; 5,54] p=0,5875	1,26 [0,55; 2,92] p=0,5855	8,80% [-22,30%; 39,90%] p=0,5804	2,22 [0,72; 6,84] p=0,1645
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0322								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,05; NA]	0,33 [0,05; 2,12] p=0,2429	0,46 [0,11; 1,84] p=0,2691	-21,80% [-55,50%; 11,90%] p=0,2041	0,43 [0,09; 2,17] p=0,3095
normal	62/184 (33,7%)	NA [9,72; NA]	34/178 (19,1%)	NA [16,79; NA]	2,15 [1,33; 3,49] p=0,0017	1,76 [1,23; 2,54] p=0,0022	14,60% [5,70%; 23,50%] p=0,0014	1,81 [1,19; 2,76] p=0,0053
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9259								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	63/184 (34,2%)	NA [10,25; NA]	37/171 (21,6%)	NA [16,79; NA]	1,89 [1,17; 3,03] p=0,0084	1,58 [1,12; 2,24] p=0,0098	12,60% [3,40%; 21,80%] p=0,0074	1,61 [1,07; 2,42] p=0,0208
nein	1/11 (9,1%)	NA [2,04; NA]	3/22 (13,6%)	NA [2,89; NA]	0,63 [0,06; 6,91] p=0,7103	0,67 [0,08; 5,69] p=0,7109	-4,50% [-26,80%; 17,70%] p=0,6886	1,89 [0,20; 18,41] p=0,5819
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3742								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [9,56; NA]	9/55 (16,4%)	NA [12,03; NA]	2,13 [0,84; 5,42] p=0,1104	1,80 [0,86; 3,74] p=0,1171	13,00% [-2,80%; 28,90%] p=0,1072	1,68 [0,73; 3,85] p=0,2184
normal	14/44 (31,8%)	NA [5,65; NA]	15/52 (28,8%)	16,79 [11,53; NA]	1,15 [0,48; 2,76] p=0,7533	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7518	3,00% [-15,50%; 21,40%] p=0,7524	1,03 [0,49; 2,14] p=0,9402
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1879								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,79; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,02; NA]	1,17 [0,27; 5,02] p=0,8382	1,12 [0,39; 3,20] p=0,8360	3,10% [-26,20%; 32,40%] p=0,8362	0,74 [0,21; 2,62] p=0,6458
Standardrisiko	46/138 (33,3%)	NA [10,25; NA]	30/147 (20,4%)	NA [16,79; NA]	1,95 [1,14; 3,33] p=0,0138	1,63 [1,10; 2,43] p=0,0154	12,90% [2,70%; 23,10%] p=0,0131	1,70 [1,07; 2,70] p=0,0236

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3584								
ECOG-PS 0	26/90 (28,9%)	NA [NA; NA]	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,73; 3,15] p=0,2632	1,37 [0,79; 2,38] p=0,2684	7,80% [-5,60%; 21,10%] p=0,2539	1,28 [0,68; 2,41] p=0,4527
ECOG-PS >=1	38/105 (36,2%)	11,20 [5,91; NA]	25/122 (20,5%)	NA [16,79; NA]	2,20 [1,22; 3,98] p=0,0086	1,77 [1,15; 2,72] p=0,0099	15,70% [4,00%; 27,40%] p=0,0083	1,90 [1,14; 3,14] p=0,0130
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	78/195 (40,0%)	12,98 [4,73; NA]	87/193 (45,1%)	4,93 [3,71; 15,44]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3159	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3205	-5,10% [-15,10%; 4,90%] p=0,3190	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4184
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0644								
männlich	37/108 (34,3%)	NA [4,96; NA]	57/117 (48,7%)	4,70 [2,83; 11,53]	0,55 [0,32; 0,94] p=0,0284	0,70 [0,51; 0,97] p=0,0314	-14,50% [-27,20%; -1,70%] p=0,0260	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0390
weiblich	41/87 (47,1%)	5,13 [2,83; NA]	30/76 (39,5%)	15,44 [2,83; NA]	1,37 [0,73; 2,55] p=0,3271	1,19 [0,84; 1,71] p=0,3298	7,70% [-7,50%; 22,80%] p=0,3235	1,16 [0,72; 1,86] p=0,5344

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6581								
<65 Jahre	43/108 (39,8%)	NA [4,63; NA]	39/97 (40,2%)	11,53 [3,75; NA]	0,98 [0,56; 1,72] p=0,9546	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9545	-0,40% [-13,80%; 13,00%] p=0,9545	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6639
>=65 Jahre	35/87 (40,2%)	9,30 [2,76; NA]	48/96 (50,0%)	4,14 [2,33; 15,44]	0,67 [0,38; 1,21] p=0,1861	0,81 [0,58; 1,11] p=0,1898	-9,80% [-24,10%; 4,60%] p=0,1824	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3232
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9783								
weiß	61/151 (40,4%)	12,98 [4,73; NA]	64/143 (44,8%)	4,99 [3,71; NA]	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4507	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4501	-4,40% [-15,70%; 6,90%] p=0,4497	0,83 [0,58; 1,18] p=0,2899
asiatisch	15/30 (50,0%)	2,20 [1,91; NA]	19/34 (55,9%)	2,83 [1,87; 4,80]	0,79 [0,29; 2,11] p=0,6406	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6400	-5,90% [-30,40%; 18,60%] p=0,6375	0,79 [0,40; 1,55] p=0,4881
andere	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	4/16 (25,0%)	NA [2,33; NA]	0,50 [0,08; 3,27] p=0,4718	0,57 [0,12; 2,66] p=0,4759	-10,70% [-38,80%; 17,30%] p=0,4539	0,92 [0,17; 5,07] p=0,9267

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1190								
<=65 kg	26/62 (41,9%)	7,39 [2,83; NA]	36/74 (48,6%)	4,14 [2,79; NA]	0,76 [0,39; 1,50] p=0,4354	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4376	-6,70% [-23,50%; 10,00%] p=0,4321	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3976
>65 kg bis 85 kg	42/96 (43,8%)	9,30 [2,86; NA]	28/74 (37,8%)	NA [2,83; NA]	1,28 [0,69; 2,37] p=0,4388	1,16 [0,80; 1,67] p=0,4416	5,90% [-8,90%; 20,80%] p=0,4353	1,13 [0,70; 1,83] p=0,6125
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [4,73; NA]	23/45 (51,1%)	4,70 [2,10; NA]	0,35 [0,14; 0,90] p=0,0278	0,53 [0,29; 0,96] p=0,0379	-24,10% [-44,50%; -3,60%] p=0,0210	0,43 [0,20; 0,92] p=0,0287
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7956								
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [3,75; NA]	17/43 (39,5%)	11,53 [2,79; NA]	0,79 [0,33; 1,86] p=0,5912	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5894	-5,50% [-25,40%; 14,40%] p=0,5890	0,77 [0,39; 1,53] p=0,4579
Mayo-Stadium II	36/76 (47,4%)	4,96 [2,83; NA]	42/80 (52,5%)	4,67 [2,86; NA]	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5230	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5230	-5,10% [-20,80%; 10,50%] p=0,5211	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7886
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	26/72 (36,1%)	12,98 [3,75; NA]	28/70 (40,0%)	4,80 [1,97; NA]	0,85 [0,43; 1,67] p=0,6344	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6334	-3,90% [-19,90%; 12,10%] p=0,6330	0,79 [0,46; 1,36] p=0,3997

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1484								
Liste A	64/147 (43,5%)	7,39 [2,86; NA]	65/146 (44,5%)	4,93 [3,38; 15,44]	0,96 [0,61; 1,52] p=0,8656	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8654	-1,00% [-12,40%; 10,40%] p=0,8654	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8003
Liste B	14/48 (29,2%)	NA [9,30; NA]	22/47 (46,8%)	4,80 [1,94; NA]	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0779	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0836	-17,60% [-36,80%; 1,60%] p=0,0718	0,53 [0,27; 1,03] p=0,0616
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4437								
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	12,98 [3,94; NA]	28/62 (45,2%)	4,93 [2,33; NA]	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1673	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1682	-11,80% [-28,50%; 4,80%] p=0,1638	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2330
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	9,30 [3,75; NA]	59/131 (45,0%)	4,80 [2,86; NA]	0,94 [0,58; 1,55] p=0,8233	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8230	-1,40% [-13,50%; 10,80%] p=0,8229	0,90 [0,63; 1,31] p=0,5919
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3852								
ja	59/140 (42,1%)	9,30 [3,19; NA]	60/137 (43,8%)	4,93 [2,89; NA]	0,94 [0,58; 1,50] p=0,7815	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7812	-1,70% [-13,30%; 10,00%] p=0,7811	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6172
nein	19/55 (34,5%)	NA [3,94; NA]	27/56 (48,2%)	11,14 [2,79; NA]	0,57 [0,26; 1,22] p=0,1457	0,72 [0,46; 1,13] p=0,1500	-13,70% [-31,80%; 4,50%] p=0,1398	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1665

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7373								
Stadium I	21/39 (53,8%)	3,75 [2,79; NA]	17/36 (47,2%)	2,83 [1,28; NA]	1,30 [0,53; 3,23] p=0,5691	1,14 [0,73; 1,79] p=0,5686	6,60% [-16,00%; 29,20%] p=0,5656	0,88 [0,47; 1,68] p=0,7046
Stadium II	17/56 (30,4%)	NA [NA; NA]	26/60 (43,3%)	11,53 [3,38; NA]	0,57 [0,27; 1,23] p=0,1500	0,70 [0,43; 1,15] p=0,1554	-13,00% [-30,40%; 4,40%] p=0,1435	0,65 [0,35; 1,21] p=0,1739
Stadium III	8/19 (42,1%)	4,96 [1,84; NA]	11/18 (61,1%)	4,70 [1,08; 15,44]	0,46 [0,12; 1,72] p=0,2541	0,69 [0,36; 1,31] p=0,2564	-19,00% [-50,60%; 12,60%] p=0,2388	0,87 [0,34; 2,23] p=0,7766
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8930								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	1,14 [0,22; 5,84] p=0,8750	1,09 [0,38; 3,15] p=0,8722	3,00% [-34,10%; 40,10%] p=0,8728	0,95 [0,26; 3,57] p=0,9451
normal	74/184 (40,2%)	12,98 [4,73; NA]	82/178 (46,1%)	4,73 [3,38; 15,44]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2618	0,87 [0,69; 1,11] p=0,2619	-5,90% [-16,00%; 4,30%] p=0,2604	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2378
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9735								
ja	78/184 (42,4%)	12,98 [4,63; NA]	78/171 (45,6%)	6,11 [3,71; NA]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5416	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5409	-3,20% [-13,60%; 7,10%] p=0,5409	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3839
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	9/22 (40,9%)	3,75 [1,22; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-40,90% [-61,50%; -20,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9949
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3024								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	22/51 (43,1%)	9,30 [1,94; NA]	23/55 (41,8%)	6,24 [3,71; NA]	1,05 [0,49; 2,28] p=0,8913	1,03 [0,66; 1,61] p=0,8908	1,30% [-17,50%; 20,20%] p=0,8908	1,07 [0,59; 1,93] p=0,8197
normal	17/44 (38,6%)	12,98 [2,76; NA]	27/52 (51,9%)	3,38 [1,97; NA]	0,58 [0,26; 1,32] p=0,1953	0,74 [0,47; 1,17] p=0,2030	-13,30% [-33,10%; 6,50%] p=0,1881	0,69 [0,37; 1,26] p=0,2254
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7074								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	3,94 [1,02; NA]	9/19 (47,4%)	2,17 [1,45; NA]	0,78 [0,21; 2,91] p=0,7128	0,87 [0,41; 1,82] p=0,7106	-6,20% [-38,60%; 26,20%] p=0,7082	0,70 [0,26; 1,89] p=0,4869
Standardrisiko	57/138 (41,3%)	12,98 [3,75; NA]	67/147 (45,6%)	4,99 [3,75; NA]	0,84 [0,53; 1,34] p=0,4678	0,91 [0,69; 1,18] p=0,4682	-4,30% [-15,80%; 7,20%] p=0,4665	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4527
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3910								
ECOG-PS 0	39/90 (43,3%)	NA [3,61; NA]	28/71 (39,4%)	NA [2,79; NA]	1,17 [0,62; 2,21] p=0,6196	1,10 [0,76; 1,59] p=0,6202	3,90% [-11,40%; 19,20%] p=0,6176	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9613
ECOG-PS >=1	39/105 (37,1%)	12,98 [3,94; NA]	59/122 (48,4%)	4,70 [2,86; 11,53]	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0896	0,77 [0,56; 1,05] p=0,0942	-11,20% [-24,00%; 1,60%] p=0,0860	0,76 [0,51; 1,14] p=0,1869

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	117/195 (60,0%)	2,92 [2,00; 3,94]	92/193 (47,7%)	4,73 [3,25; 8,38]	1,64 [1,09; 2,45] p=0,0162	1,25 [1,04; 1,51] p=0,0173	12,20% [2,30%; 22,00%] p=0,0154	1,31 [0,99; 1,74] p=0,0562
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2197								
männlich	61/108 (56,5%)	3,25 [2,00; 7,42]	59/117 (50,4%)	4,73 [2,83; 11,07]	1,28 [0,75; 2,16] p=0,3642	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3630	6,10% [-7,00%; 19,10%] p=0,3621	1,12 [0,78; 1,60] p=0,5432
weiblich	56/87 (64,4%)	2,86 [1,91; 3,94]	33/76 (43,4%)	5,13 [2,83; NA]	2,35 [1,25; 4,42] p=0,0076	1,48 [1,10; 2,00] p=0,0102	20,90% [5,90%; 36,00%] p=0,0063	1,60 [1,04; 2,46] p=0,0330
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2359								
<65 Jahre	65/108 (60,2%)	3,78 [1,94; 5,65]	47/97 (48,5%)	4,60 [2,00; 11,07]	1,61 [0,92; 2,80] p=0,0929	1,24 [0,96; 1,60] p=0,0972	11,70% [-1,80%; 25,30%] p=0,0902	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5551
>=65 Jahre	52/87 (59,8%)	2,86 [1,97; 3,75]	45/96 (46,9%)	5,13 [2,92; NA]	1,68 [0,94; 3,03] p=0,0817	1,27 [0,97; 1,68] p=0,0821	12,90% [-1,50%; 27,20%] p=0,0781	1,57 [1,05; 2,35] p=0,0264

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3321								
weiß	92/151 (60,9%)	2,92 [2,00; 4,86]	61/143 (42,7%)	6,74 [4,67; 16,89]	2,10 [1,32; 3,34] p=0,0018	1,43 [1,14; 1,80] p=0,0023	18,30% [7,00%; 29,50%] p=0,0014	1,48 [1,07; 2,05] p=0,0178
asiatisch	19/30 (63,3%)	2,86 [1,02; 5,16]	22/34 (64,7%)	2,83 [1,05; 3,94]	0,94 [0,34; 2,62] p=0,9098	0,98 [0,68; 1,42] p=0,9092	-1,40% [-24,90%; 22,20%] p=0,9091	0,93 [0,50; 1,71] p=0,8061
andere	6/14 (42,9%)	2,84 [0,99; NA]	9/16 (56,3%)	1,94 [1,02; NA]	0,58 [0,14; 2,48] p=0,4718	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4734	-13,40% [-48,90%; 22,10%] p=0,4601	1,25 [0,44; 3,55] p=0,6711
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7023								
<=65 kg	40/62 (64,5%)	2,79 [1,08; 3,94]	36/74 (48,6%)	3,71 [1,97; NA]	1,92 [0,96; 3,83] p=0,0644	1,33 [0,98; 1,79] p=0,0635	15,90% [-0,60%; 32,30%] p=0,0591	1,51 [0,96; 2,38] p=0,0710
>65 kg bis 85 kg	57/96 (59,4%)	3,32 [2,00; 5,91]	34/74 (45,9%)	5,13 [2,83; NA]	1,72 [0,93; 3,17] p=0,0827	1,29 [0,96; 1,74] p=0,0911	13,40% [-1,60%; 28,40%] p=0,0796	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3234
>85 kg	20/37 (54,1%)	3,78 [1,84; NA]	22/45 (48,9%)	4,96 [2,00; 16,89]	1,23 [0,51; 2,94] p=0,6435	1,11 [0,73; 1,69] p=0,6403	5,20% [-16,50%; 26,90%] p=0,6409	1,19 [0,64; 2,19] p=0,5856
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6163								
Mayo-Stadium I	29/47 (61,7%)	3,65 [1,91; 11,11]	23/43 (53,5%)	3,73 [1,91; NA]	1,40 [0,60; 3,24] p=0,4332	1,15 [0,81; 1,65] p=0,4346	8,20% [-12,20%; 28,60%] p=0,4296	1,12 [0,65; 1,94] p=0,6818

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	46/76 (60,5%)	3,78 [2,07; 5,91]	40/80 (50,0%)	4,93 [2,76; 14,62]	1,53 [0,81; 2,89] p=0,1878	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1882	10,50% [-5,00%; 26,00%] p=0,1837	1,23 [0,80; 1,87] p=0,3474
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	42/72 (58,3%)	2,00 [1,91; 3,75]	29/70 (41,4%)	4,73 [2,83; NA]	1,98 [1,01; 3,86] p=0,0447	1,41 [1,00; 1,98] p=0,0486	16,90% [0,70%; 33,10%] p=0,0410	1,57 [0,97; 2,52] p=0,0639
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2953								
Liste A	86/147 (58,5%)	3,35 [2,00; 4,73]	71/146 (48,6%)	4,43 [2,83; 8,38]	1,49 [0,94; 2,36] p=0,0907	1,20 [0,97; 1,49] p=0,0923	9,90% [-1,50%; 21,20%] p=0,0886	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2874
Liste B	31/48 (64,6%)	2,86 [1,91; 5,65]	21/47 (44,7%)	6,50 [3,75; NA]	2,26 [0,99; 5,15] p=0,0526	1,45 [0,99; 2,12] p=0,0580	19,90% [0,30%; 39,50%] p=0,0468	1,66 [0,95; 2,89] p=0,0745
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0373								
<60 ml/min	45/69 (65,2%)	2,79 [1,84; 2,92]	28/62 (45,2%)	3,94 [1,87; NA]	2,28 [1,13; 4,60] p=0,0215	1,44 [1,04; 2,00] p=0,0262	20,10% [3,30%; 36,80%] p=0,0188	1,93 [1,20; 3,11] p=0,0066
>=60 ml/min	72/126 (57,1%)	4,70 [2,00; 7,59]	64/131 (48,9%)	4,73 [3,68; 8,38]	1,40 [0,85; 2,28] p=0,1842	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1845	8,30% [-3,90%; 20,50%] p=0,1817	1,06 [0,75; 1,48] p=0,7472
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3579								
ja	85/140 (60,7%)	2,86 [1,94; 3,78]	62/137 (45,3%)	4,73 [3,68; 11,07]	1,87 [1,16; 3,01] p=0,0101	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0113	15,50% [3,80%; 27,10%] p=0,0091	1,42 [1,02; 1,97] p=0,0352

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	32/55 (58,2%)	4,86 [2,00; 11,11]	30/56 (53,6%)	3,75 [1,91; 16,89]	1,21 [0,57; 2,55] p=0,6263	1,09 [0,78; 1,51] p=0,6251	4,60% [-13,80%; 23,10%] p=0,6244	1,07 [0,65; 1,76] p=0,7994
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7102								
Stadium I	24/39 (61,5%)	3,81 [1,91; 8,21]	17/36 (47,2%)	5,13 [1,97; NA]	1,79 [0,71; 4,48] p=0,2165	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2223	14,30% [-8,00%; 36,70%] p=0,2091	1,16 [0,62; 2,15] p=0,6504
Stadium II	37/56 (66,1%)	3,75 [1,91; 5,16]	31/60 (51,7%)	3,94 [1,91; 16,89]	1,82 [0,86; 3,86] p=0,1170	1,28 [0,94; 1,74] p=0,1181	14,40% [-3,30%; 32,10%] p=0,1109	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5282
Stadium III	12/19 (63,2%)	2,84 [1,91; 7,42]	9/18 (50,0%)	2,86 [1,08; NA]	1,71 [0,46; 6,37] p=0,4257	1,26 [0,71; 2,25] p=0,4264	13,20% [-18,50%; 44,80%] p=0,4157	1,57 [0,66; 3,74] p=0,3114
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7173								
anomal	9/11 (81,8%)	1,48 [0,95; 3,71]	11/15 (73,3%)	1,12 [1,02; 2,99]	1,64 [0,24; 11,08] p=0,6189	1,12 [0,74; 1,69] p=0,6035	8,50% [-23,50%; 40,40%] p=0,6026	1,13 [0,47; 2,73] p=0,7880
normal	108/184 (58,7%)	3,32 [2,07; 4,70]	81/178 (45,5%)	4,96 [3,75; 14,62]	1,70 [1,12; 2,58] p=0,0121	1,29 [1,05; 1,58] p=0,0132	13,20% [3,00%; 23,40%] p=0,0113	1,35 [1,01; 1,80] p=0,0437
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3868								
ja	115/184 (62,5%)	2,86 [2,00; 3,81]	84/171 (49,1%)	4,93 [2,99; 11,07]	1,73 [1,13; 2,63] p=0,0113	1,27 [1,05; 1,54] p=0,0126	13,40% [3,10%; 23,60%] p=0,0105	1,35 [1,02; 1,79] p=0,0378

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	2/11 (18,2%)	7,39 [1,12; NA]	8/22 (36,4%)	3,25 [1,05; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,34 [0,04; 2,77] p=0,3102
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4328								
anomal	30/51 (58,8%)	3,75 [1,91; 11,04]	25/55 (45,5%)	8,35 [3,68; 16,89]	1,71 [0,79; 3,70] p=0,1707	1,29 [0,89; 1,87] p=0,1714	13,40% [-5,50%; 32,20%] p=0,1647	1,37 [0,80; 2,35] p=0,2490
normal	25/44 (56,8%)	2,86 [1,91; 7,39]	28/52 (53,8%)	2,99 [1,15; 11,07]	1,13 [0,50; 2,53] p=0,7716	1,05 [0,74; 1,51] p=0,7700	3,00% [-17,00%; 22,90%] p=0,7702	1,03 [0,60; 1,77] p=0,9130
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8030								
Hochrisiko	12/17 (70,6%)	2,86 [0,99; 13,14]	7/19 (36,8%)	NA [1,05; NA]	4,11 [1,02; 16,67] p=0,0459	1,92 [0,99; 3,72] p=0,0549	33,70% [3,10%; 64,40%] p=0,0309	1,54 [0,59; 4,05] p=0,3803
Standardrisiko	83/138 (60,1%)	3,25 [2,00; 4,73]	70/147 (47,6%)	4,73 [2,86; 11,07]	1,66 [1,04; 2,66] p=0,0344	1,26 [1,02; 1,57] p=0,0351	12,50% [1,00%; 24,00%] p=0,0325	1,31 [0,95; 1,80] p=0,0964
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5163								
ECOG-PS 0	50/90 (55,6%)	4,01 [2,79; 9,20]	33/71 (46,5%)	6,74 [2,86; NA]	1,44 [0,77; 2,69] p=0,2540	1,20 [0,88; 1,63] p=0,2602	9,10% [-6,40%; 24,60%] p=0,2508	1,18 [0,76; 1,83] p=0,4685
ECOG-PS >=1	67/105 (63,8%)	2,79 [1,91; 3,32]	59/122 (48,4%)	3,98 [2,83; 5,65]	1,88 [1,10; 3,21] p=0,0198	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0198	15,40% [2,70%; 28,20%] p=0,0177	1,47 [1,04; 2,09] p=0,0306

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 \geq MCID 10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2117	1,27 [0,87; 1,85] p=0,2137	5,20% [-3,00%; 13,40%] p=0,2113	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2922
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9259								
männlich	19/108 (17,6%)	NA [NA; NA]	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,61; 2,56] p=0,5322	1,21 [0,67; 2,21] p=0,5320	3,10% [-6,50%; 12,70%] p=0,5322	1,25 [0,65; 2,40] p=0,5060
weiblich	29/87 (33,3%)	NA [7,66; NA]	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,71; 2,76] p=0,3312	1,27 [0,78; 2,05] p=0,3338	7,00% [-7,00%; 21,00%] p=0,3260	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6344
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8190								
<65 Jahre	29/108 (26,9%)	NA [NA; NA]	18/97 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,83; 3,13] p=0,1594	1,45 [0,86; 2,44] p=0,1639	8,30% [-3,10%; 19,70%] p=0,1534	1,30 [0,72; 2,34] p=0,3848
\geq 65 Jahre	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,55; 2,31] p=0,7338	1,10 [0,63; 1,94] p=0,7331	2,00% [-9,70%; 13,80%] p=0,7335	1,21 [0,64; 2,29] p=0,5566
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3745								
weiß	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]	25/143 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,90; 2,80] p=0,1092	1,44 [0,92; 2,26] p=0,1126	7,70% [-1,60%; 17,00%] p=0,1057	1,37 [0,83; 2,27] p=0,2233

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,25; 2,68] p=0,7352	0,85 [0,33; 2,17] p=0,7341	-3,50% [-23,70%; 16,70%] p=0,7320	0,76 [0,26; 2,20] p=0,6159
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	4/16 (25,0%)	NA [4,73; NA]	1,20 [0,24; 6,07] p=0,8282	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8253	3,60% [-28,20%; 35,40%] p=0,8257	2,57 [0,63; 10,52] p=0,1904
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9890								
\leq 65 kg	19/62 (30,6%)	NA [11,56; NA]	17/74 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,69; 3,18] p=0,3142	1,33 [0,76; 2,34] p=0,3137	7,70% [-7,30%; 22,60%] p=0,3145	1,36 [0,70; 2,61] p=0,3614
>65 kg bis 85 kg	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,63; 3,19] p=0,4049	1,33 [0,68; 2,62] p=0,4078	4,90% [-6,40%; 16,30%] p=0,3956	1,26 [0,60; 2,65] p=0,5451
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [5,58; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,53; 4,15] p=0,4557	1,35 [0,61; 2,97] p=0,4542	7,00% [-11,40%; 25,50%] p=0,4560	1,42 [0,57; 3,48] p=0,4495
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9760								
Mayo-Stadium I	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,48; 3,72] p=0,5794	1,26 [0,56; 2,83] p=0,5793	4,80% [-12,00%; 21,60%] p=0,5752	1,20 [0,48; 2,99] p=0,6940
Mayo-Stadium II	16/76 (21,1%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,61; 3,09] p=0,4423	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4427	4,80% [-7,40%; 17,00%] p=0,4412	1,32 [0,63; 2,74] p=0,4598

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	21/72 (29,2%)	NA [4,67; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,65; 2,96] p=0,3935	1,28 [0,73; 2,24] p=0,3945	6,30% [-8,10%; 20,70%] p=0,3900	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5276
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5362								
Liste A	38/147 (25,9%)	NA [NA; NA]	31/146 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,75; 2,22] p=0,3525	1,22 [0,80; 1,84] p=0,3532	4,60% [-5,10%; 14,30%] p=0,3508	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4809
Liste B	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,60; 5,42] p=0,2960	1,63 [0,65; 4,13] p=0,3013	8,10% [-6,90%; 23,00%] p=0,2897	1,69 [0,61; 4,66] p=0,3085
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5451								
<60 ml/min	18/69 (26,1%)	NA [11,56; NA]	16/62 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,46; 2,22] p=0,9709	1,01 [0,57; 1,80] p=0,9708	0,30% [-14,80%; 15,30%] p=0,9708	1,09 [0,56; 2,14] p=0,8036
>=60 ml/min	30/126 (23,8%)	NA [NA; NA]	21/131 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,88; 3,05] p=0,1187	1,49 [0,90; 2,45] p=0,1218	7,80% [-2,00%; 17,50%] p=0,1173	1,40 [0,80; 2,44] p=0,2414
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8317								
ja	37/140 (26,4%)	NA [NA; NA]	27/137 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,83; 2,57] p=0,1854	1,34 [0,87; 2,08] p=0,1878	6,70% [-3,20%; 16,60%] p=0,1827	1,29 [0,79; 2,13] p=0,3100
nein	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/56 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7742	1,12 [0,52; 2,42] p=0,7734	2,10% [-12,40%; 16,70%] p=0,7732	1,14 [0,48; 2,69] p=0,7645

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4646								
Stadium I	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,57; 10,13] p=0,2241	2,15 [0,60; 7,70] p=0,2380	9,60% [-5,40%; 24,70%] p=0,2106	1,84 [0,47; 7,12] p=0,3772
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [11,07; NA]	20/60 (33,3%)	NA [4,73; NA]	1,03 [0,47; 2,22] p=0,9462	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9459	0,60% [-16,60%; 17,80%] p=0,9459	0,92 [0,49; 1,72] p=0,7890
Stadium III	5/19 (26,3%)	11,56 [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [2,20; NA]	1,25 [0,28; 5,65] p=0,7748	1,18 [0,38; 3,73] p=0,7724	4,10% [-23,50%; 31,70%] p=0,7712	1,80 [0,48; 6,76] p=0,3815
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4301								
anomal	5/11 (45,5%)	11,56 [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	3,91 [1,02; NA]	0,95 [0,20; 4,54] p=0,9521	0,97 [0,42; 2,26] p=0,9512	-1,20% [-40,00%; 37,60%] p=0,9511	0,76 [0,22; 2,60] p=0,6641
normal	43/184 (23,4%)	NA [NA; NA]	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,89; 2,53] p=0,1230	1,39 [0,91; 2,11] p=0,1256	6,50% [-1,70%; 14,70%] p=0,1204	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1703
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9857								
ja	48/184 (26,1%)	NA [NA; NA]	35/171 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,83; 2,25] p=0,2120	1,27 [0,87; 1,87] p=0,2141	5,60% [-3,10%; 14,40%] p=0,2089	1,27 [0,82; 1,96] p=0,2871
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-21,10%; 2,90%] p=0,1380	NA [NA; NA] p=0,9975

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2051								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,75; 4,96] p=0,1685	1,68 [0,80; 3,54] p=0,1739	11,10% [-4,60%; 26,80%] p=0,1655	1,75 [0,76; 4,05] p=0,1902
normal	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,04] p=0,6743	0,87 [0,45; 1,69] p=0,6739	-3,80% [-21,60%; 13,90%] p=0,6712	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6579
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7741								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,87; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,91; NA]	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5612	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8914
Standardrisiko	36/138 (26,1%)	NA [NA; NA]	29/147 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,82; 2,50] p=0,2018	1,32 [0,86; 2,03] p=0,2032	6,40% [-3,40%; 16,10%] p=0,2011	1,33 [0,81; 2,16] p=0,2571
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5709								
ECOG-PS 0	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,76; 4,01] p=0,1893	1,58 [0,79; 3,15] p=0,1968	8,10% [-3,70%; 19,90%] p=0,1765	1,59 [0,74; 3,39] p=0,2329
ECOG-PS >=1	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	27/122 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,70; 2,35] p=0,4275	1,21 [0,76; 1,91] p=0,4268	4,50% [-6,70%; 15,80%] p=0,4280	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4889
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	75/195 (38,5%)	NA [4,89; NA]	71/193 (36,8%)	17,35 [4,96; NA]	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7801	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7805	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7801	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9765
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8970								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [3,75; NA]	42/117 (35,9%)	17,35 [4,96; NA]	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8595	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8591	1,10% [-11,50%; 13,70%] p=0,8592	1,04 [0,68; 1,61] p=0,8530
weiblich	35/87 (40,2%)	13,01 [2,86; NA]	29/76 (38,2%)	NA [2,86; NA]	1,09 [0,58; 2,05] p=0,7876	1,05 [0,72; 1,55] p=0,7873	2,10% [-12,90%; 17,10%] p=0,7868	0,99 [0,60; 1,61] p=0,9553
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0497								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,70 [1,97; NA]	33/97 (34,0%)	NA [4,96; NA]	1,74 [0,99; 3,05] p=0,0556	1,39 [0,99; 1,95] p=0,0598	13,20% [-0,10%; 26,50%] p=0,0521	1,35 [0,87; 2,09] p=0,1783
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	38/96 (39,6%)	17,35 [2,92; NA]	0,58 [0,31; 1,08] p=0,0877	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0925	-12,00% [-25,60%; 1,60%] p=0,0829	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1393
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0700								
weiß	61/151 (40,4%)	NA [3,75; NA]	45/143 (31,5%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,91; 2,38] p=0,1116	1,28 [0,94; 1,75] p=0,1142	8,90% [-2,00%; 19,80%] p=0,1089	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1925
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [3,75; NA]	18/34 (52,9%)	1,15 [0,99; 17,35]	0,44 [0,16; 1,23] p=0,1175	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1289	-19,60% [-43,40%; 4,20%] p=0,1062	0,47 [0,22; 1,02] p=0,0559

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	2,83 [1,02; NA]	0,40 [0,09; 1,83] p=0,2399	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2544	-21,40% [-55,50%; 12,60%] p=0,2176	0,95 [0,28; 3,15] p=0,9293
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4945								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	NA [1,97; NA]	32/74 (43,2%)	6,24 [1,91; NA]	0,77 [0,39; 1,54] p=0,4686	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4703	-6,10% [-22,60%; 10,30%] p=0,4651	0,82 [0,48; 1,41] p=0,4735
>65 kg bis 85 kg	33/96 (34,4%)	NA [7,36; NA]	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,73; 2,75] p=0,3066	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3111	7,30% [-6,50%; 21,20%] p=0,2994	1,26 [0,72; 2,20] p=0,4133
>85 kg	19/37 (51,4%)	3,75 [1,91; NA]	19/45 (42,2%)	6,34 [1,91; NA]	1,44 [0,60; 3,46] p=0,4123	1,22 [0,77; 1,93] p=0,4082	9,10% [-12,50%; 30,80%] p=0,4080	1,23 [0,65; 2,33] p=0,5194
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2088								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [3,75; NA]	19/43 (44,2%)	6,34 [2,83; NA]	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5728	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708	-5,90% [-26,20%; 14,40%] p=0,5703	0,78 [0,41; 1,48] p=0,4402
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	13,01 [2,83; NA]	25/80 (31,3%)	NA [17,35; NA]	1,60 [0,83; 3,08] p=0,1607	1,35 [0,89; 2,05] p=0,1626	10,90% [-4,20%; 25,90%] p=0,1573	1,48 [0,87; 2,49] p=0,1456
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	25/72 (34,7%)	NA [3,32; NA]	27/70 (38,6%)	NA [1,22; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6353	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6343	-3,80% [-19,70%; 12,00%] p=0,6339	0,83 [0,48; 1,43] p=0,4990
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8743								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	57/147 (38,8%)	NA [3,75; NA]	54/146 (37,0%)	17,35 [4,67; NA]	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7527	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7523	1,80% [-9,30%; 12,90%] p=0,7522	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9958
Liste B	18/48 (37,5%)	NA [2,79; NA]	17/47 (36,2%)	NA [3,71; NA]	1,06 [0,46; 2,44] p=0,8937	1,04 [0,61; 1,76] p=0,8932	1,30% [-18,10%; 20,70%] p=0,8931	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8272
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2220								
<60 ml/min	28/69 (40,6%)	7,36 [1,94; NA]	21/62 (33,9%)	NA [2,83; NA]	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4300	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4312	6,70% [-9,80%; 23,20%] p=0,4262	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2858
>=60 ml/min	47/126 (37,3%)	NA [9,20; NA]	50/131 (38,2%)	17,35 [4,67; NA]	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8863	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8861	-0,90% [-12,70%; 11,00%] p=0,8861	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5553
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3060								
ja	54/140 (38,6%)	NA [3,71; NA]	45/137 (32,8%)	NA [6,24; NA]	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3211	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3218	5,70% [-5,50%; 17,00%] p=0,3192	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4860
nein	21/55 (38,2%)	NA [3,75; NA]	26/56 (46,4%)	17,35 [2,10; NA]	0,71 [0,34; 1,52] p=0,3815	0,82 [0,53; 1,27] p=0,3820	-8,20% [-26,60%; 10,10%] p=0,3775	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4339
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3104								
Stadium I	13/39 (33,3%)	NA [3,55; NA]	14/36 (38,9%)	NA [1,94; NA]	0,79 [0,31; 2,02] p=0,6189	0,86 [0,47; 1,57] p=0,6169	-5,60% [-27,30%; 16,20%] p=0,6164	0,71 [0,33; 1,51] p=0,3696

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,75; NA]	21/60 (35,0%)	NA [3,84; NA]	1,29 [0,61; 2,74] p=0,5025	1,17 [0,74; 1,87] p=0,5012	6,10% [-11,60%; 23,70%] p=0,5003	1,08 [0,59; 1,96] p=0,8049
Stadium III	8/19 (42,1%)	2,38 [0,99; NA]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	1,46 [0,38; 5,54] p=0,5875	1,26 [0,55; 2,92] p=0,5855	8,80% [-22,30%; 39,90%] p=0,5804	1,93 [0,67; 5,57] p=0,2250
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3237								
anomal	7/11 (63,6%)	1,48 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,77 [0,59; 5,27] p=0,3055
normal	68/184 (37,0%)	NA [7,36; NA]	65/178 (36,5%)	17,35 [4,96; NA]	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9310	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9309	0,40% [-9,50%; 10,40%] p=0,9309	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9157
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9436								
ja	74/184 (40,2%)	NA [4,70; NA]	66/171 (38,6%)	17,35 [4,96; NA]	1,07 [0,70; 1,64] p=0,7552	1,04 [0,81; 1,35] p=0,7550	1,60% [-8,50%; 11,80%] p=0,7548	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9473
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	5/22 (22,7%)	NA [1,22; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	1,03 [0,12; 8,82] p=0,9809
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0102								
anomal	17/51 (33,3%)	NA [3,75; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,83; 4,83] p=0,1215	1,67 [0,86; 3,21] p=0,1268	13,30% [-3,40%; 30,00%] p=0,1178	1,70 [0,79; 3,63] p=0,1740

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	13/44 (29,5%)	NA [9,27; NA]	27/52 (51,9%)	1,94 [1,02; 17,35]	0,39 [0,17; 0,91] p=0,0275	0,57 [0,34; 0,96] p=0,0356	-22,40% [-41,50%; -3,20%] p=0,0219	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0158
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9364								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,02; NA]	7/19 (36,8%)	NA [1,05; NA]	1,20 [0,31; 4,59] p=0,7929	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7899	4,30% [-27,60%; 36,20%] p=0,7900	1,10 [0,39; 3,15] p=0,8542
Standardrisiko	51/138 (37,0%)	NA [7,36; NA]	52/147 (35,4%)	17,35 [6,24; NA]	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7815	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7811	1,60% [-9,60%; 12,70%] p=0,7811	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9345
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5320								
ECOG-PS 0	29/90 (32,2%)	NA [13,01; NA]	24/71 (33,8%)	NA [6,34; NA]	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8327	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8320	-1,60% [-16,20%; 13,10%] p=0,8324	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7897
ECOG-PS >=1	46/105 (43,8%)	3,75 [1,97; NA]	47/122 (38,5%)	NA [2,92; NA]	1,24 [0,73; 2,12] p=0,4205	1,14 [0,83; 1,55] p=0,4189	5,30% [-7,50%; 18,10%] p=0,4195	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4583
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	83/195 (42,6%)	9,69 [4,14; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,12; 2,63] p=0,0137	1,38 [1,07; 1,79] p=0,0143	11,80% [2,60%; 21,10%] p=0,0125	1,42 [1,02; 1,99] p=0,0392
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2393								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	46/108 (42,6%)	13,96 [4,63; 16,72]	40/117 (34,2%)	NA [6,74; NA]	1,43 [0,83; 2,45] p=0,1959	1,25 [0,89; 1,74] p=0,1963	8,40% [-4,30%; 21,10%] p=0,1940	1,20 [0,78; 1,83] p=0,4020
weiblich	37/87 (42,5%)	9,69 [1,91; NA]	20/76 (26,3%)	NA [11,04; NA]	2,07 [1,07; 4,03] p=0,0309	1,62 [1,03; 2,53] p=0,0360	16,20% [1,90%; 30,60%] p=0,0268	1,83 [1,06; 3,16] p=0,0296
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2409								
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	13,96 [3,02; NA]	34/97 (35,1%)	NA [4,73; NA]	1,43 [0,81; 2,51] p=0,2168	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2200	8,50% [-4,90%; 21,80%] p=0,2130	1,18 [0,76; 1,83] p=0,4640
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	7,62 [3,06; 16,72]	26/96 (27,1%)	NA [12,19; NA]	1,90 [1,02; 3,53] p=0,0419	1,53 [1,01; 2,31] p=0,0441	14,30% [0,70%; 27,90%] p=0,0400	1,75 [1,05; 2,90] p=0,0302
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4688								
weiß	68/151 (45,0%)	7,62 [3,81; 16,72]	44/143 (30,8%)	NA [11,04; NA]	1,84 [1,14; 2,97] p=0,0120	1,46 [1,08; 1,98] p=0,0136	14,30% [3,30%; 25,20%] p=0,0108	1,49 [1,02; 2,18] p=0,0397
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [2,86; NA]	11/34 (32,4%)	NA [2,83; NA]	1,04 [0,37; 2,97] p=0,9341	1,03 [0,51; 2,08] p=0,9335	1,00% [-22,10%; 24,00%] p=0,9336	0,92 [0,39; 2,16] p=0,8409
andere	5/14 (35,7%)	3,30 [0,99; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,94; NA]	1,22 [0,27; 5,59] p=0,7992	1,14 [0,42; 3,14] p=0,7957	4,50% [-29,40%; 38,30%] p=0,7960	2,46 [0,70; 8,56] p=0,1584
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0511								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	27/62 (43,5%)	4,14 [1,08; NA]	26/74 (35,1%)	NA [3,02; NA]	1,42 [0,71; 2,85] p=0,3181	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3161	8,40% [-8,00%; 24,90%] p=0,3162	1,33 [0,78; 2,28] p=0,2990
>65 kg bis 85 kg	35/96 (36,5%)	NA [6,57; NA]	24/74 (32,4%)	NA [6,28; NA]	1,20 [0,63; 2,27] p=0,5857	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5866	4,00% [-10,30%; 18,40%] p=0,5829	1,03 [0,61; 1,73] p=0,9242
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,63 [1,08; 14,98]	10/45 (22,2%)	NA [8,44; NA]	4,59 [1,76; 11,97] p=0,0014	2,55 [1,38; 4,72] p=0,0028	34,50% [14,50%; 54,60%] p=0,0007	3,26 [1,53; 6,95] p=0,0022
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7510								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [13,96; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,68; 4,61] p=0,2418	1,52 [0,75; 3,12] p=0,2478	11,00% [-7,10%; 29,00%] p=0,2327	1,54 [0,67; 3,51] p=0,3084
Mayo-Stadium II	33/76 (43,4%)	6,57 [2,37; NA]	31/80 (38,8%)	12,19 [5,13; NA]	1,21 [0,64; 2,30] p=0,5546	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5535	4,70% [-10,80%; 20,10%] p=0,5530	1,24 [0,76; 2,03] p=0,3843
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	4,63 [1,91; 14,98]	20/70 (28,6%)	NA [3,02; NA]	2,37 [1,18; 4,74] p=0,0146	1,70 [1,10; 2,64] p=0,0179	20,00% [4,40%; 35,70%] p=0,0121	1,66 [0,96; 2,88] p=0,0712
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8429								
Liste A	59/147 (40,1%)	13,96 [3,84; NA]	41/146 (28,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,05; 2,80] p=0,0299	1,43 [1,03; 1,98] p=0,0318	12,10% [1,30%; 22,80%] p=0,0282	1,47 [0,98; 2,18] p=0,0603

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	24/48 (50,0%)	6,57 [1,91; NA]	19/47 (40,4%)	12,19 [2,83; NA]	1,47 [0,65; 3,32] p=0,3511	1,24 [0,79; 1,94] p=0,3521	9,60% [-10,30%; 29,50%] p=0,3462	1,35 [0,74; 2,48] p=0,3250
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3844								
<60 ml/min	29/69 (42,0%)	4,57 [1,91; NA]	18/62 (29,0%)	NA [6,67; NA]	1,77 [0,86; 3,67] p=0,1229	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1291	13,00% [-3,20%; 29,20%] p=0,1164	1,71 [0,95; 3,07] p=0,0752
>=60 ml/min	54/126 (42,9%)	13,96 [4,89; NA]	42/131 (32,1%)	NA [11,04; NA]	1,59 [0,95; 2,64] p=0,0742	1,34 [0,97; 1,84] p=0,0760	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0722	1,27 [0,85; 1,91] p=0,2384
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5249								
ja	65/140 (46,4%)	5,68 [2,86; 16,72]	48/137 (35,0%)	12,19 [5,13; NA]	1,61 [0,99; 2,60] p=0,0542	1,32 [0,99; 1,77] p=0,0564	11,40% [-0,10%; 22,90%] p=0,0520	1,31 [0,90; 1,90] p=0,1569
nein	18/55 (32,7%)	NA [3,81; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,76; 4,18] p=0,1822	1,53 [0,81; 2,86] p=0,1867	11,30% [-5,10%; 27,70%] p=0,1772	1,68 [0,81; 3,49] p=0,1650
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9001								
Stadium I	16/39 (41,0%)	NA [1,48; NA]	9/36 (25,0%)	NA [5,13; NA]	2,09 [0,78; 5,61] p=0,1440	1,64 [0,83; 3,24] p=0,1531	16,00% [-4,90%; 37,00%] p=0,1336	1,64 [0,72; 3,71] p=0,2377
Stadium II	26/56 (46,4%)	9,69 [3,02; NA]	20/60 (33,3%)	NA [6,67; NA]	1,73 [0,82; 3,67] p=0,1514	1,39 [0,88; 2,20] p=0,1536	13,10% [-4,60%; 30,80%] p=0,1468	1,36 [0,76; 2,44] p=0,3010

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	7/19 (36,8%)	NA [0,99; NA]	6/18 (33,3%)	NA [2,00; NA]	1,17 [0,30; 4,51] p=0,8255	1,10 [0,46; 2,66] p=0,8235	3,50% [-27,20%; 34,20%] p=0,8230	1,56 [0,52; 4,64] p=0,4279
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5932								
anomal	7/11 (63,6%)	2,83 [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	2,00 [1,05; NA]	1,53 [0,31; 7,53] p=0,6064	1,19 [0,62; 2,29] p=0,5948	10,30% [-27,70%; 48,30%] p=0,5953	1,10 [0,40; 3,03] p=0,8559
normal	76/184 (41,3%)	13,96 [4,57; NA]	52/178 (29,2%)	NA [12,19; NA]	1,71 [1,10; 2,64] p=0,0163	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0177	12,10% [2,30%; 21,90%] p=0,0152	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0316
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7424								
ja	82/184 (44,6%)	9,69 [4,14; NA]	56/171 (32,7%)	NA [11,04; NA]	1,65 [1,07; 2,54] p=0,0227	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0245	11,80% [1,80%; 21,90%] p=0,0212	1,43 [1,02; 2,01] p=0,0400
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,16 [0,13; 10,43] p=0,8923
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4942								
anomal	23/51 (45,1%)	14,98 [2,83; 16,72]	17/55 (30,9%)	NA [4,93; NA]	1,84 [0,83; 4,06] p=0,1340	1,46 [0,89; 2,40] p=0,1369	14,20% [-4,10%; 32,50%] p=0,1290	1,54 [0,82; 2,89] p=0,1824
normal	15/44 (34,1%)	NA [2,79; NA]	16/52 (30,8%)	NA [11,04; NA]	1,16 [0,49; 2,74] p=0,7301	1,11 [0,62; 1,98] p=0,7285	3,30% [-15,50%; 22,10%] p=0,7291	1,10 [0,54; 2,22] p=0,7950

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3233								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,02; NA]	3/19 (15,8%)	NA [2,00; NA]	3,73 [0,78; 17,88] p=0,0941	2,61 [0,80; 8,52] p=0,1125	25,40% [-3,20%; 54,00%] p=0,0816	2,57 [0,66; 9,94] p=0,1719
Standardrisiko	59/138 (42,8%)	9,69 [3,75; NA]	50/147 (34,0%)	NA [6,67; NA]	1,45 [0,90; 2,34] p=0,1299	1,26 [0,93; 1,69] p=0,1307	8,70% [-2,50%; 20,00%] p=0,1282	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2260
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2043								
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	13,96 [3,81; NA]	17/71 (23,9%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,17; 4,61] p=0,0155	1,76 [1,09; 2,85] p=0,0205	18,30% [4,00%; 32,50%] p=0,0118	1,95 [1,10; 3,46] p=0,0222
ECOG-PS >=1	45/105 (42,9%)	7,62 [2,37; NA]	43/122 (35,2%)	12,19 [4,93; NA]	1,38 [0,81; 2,35] p=0,2416	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2406	7,60% [-5,10%; 20,30%] p=0,2404	1,24 [0,81; 1,88] p=0,3230
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,20 [4,70; 14,82]	67/193 (34,7%)	17,35 [6,74; NA]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0507	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0547	9,60% [-0,10%; 19,30%] p=0,0516	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2627
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0748								
männlich	46/108 (42,6%)	9,27 [4,73; NA]	32/117 (27,4%)	17,35 [11,30; NA]	1,97 [1,13; 3,44] p=0,0166	1,56 [1,08; 2,25] p=0,0182	15,20% [2,90%; 27,60%] p=0,0155	1,56 [0,99; 2,45] p=0,0533

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiblich	41/87 (47,1%)	7,42 [2,86; 14,82]	35/76 (46,1%)	3,71 [1,94; NA]	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8913	1,02 [0,74; 1,42] p=0,8910	1,10% [-14,30%; 16,40%] p=0,8909	0,88 [0,56; 1,38] p=0,5718
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5289								
<65 Jahre	54/108 (50,0%)	7,39 [2,92; NA]	33/97 (34,0%)	NA [4,73; NA]	1,94 [1,10; 3,41] p=0,0211	1,47 [1,05; 2,06] p=0,0244	16,00% [2,60%; 29,30%] p=0,0188	1,33 [0,86; 2,05] p=0,1997
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	12,95 [4,73; NA]	34/96 (35,4%)	17,35 [6,47; NA]	1,11 [0,61; 2,04] p=0,7251	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7243	2,50% [-11,50%; 16,50%] p=0,7245	1,05 [0,65; 1,71] p=0,8267
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2043								
weiß	71/151 (47,0%)	7,42 [4,67; 14,82]	50/143 (35,0%)	NA [6,47; NA]	1,65 [1,03; 2,64] p=0,0361	1,34 [1,02; 1,78] p=0,0384	12,10% [0,90%; 23,20%] p=0,0342	1,25 [0,87; 1,80] p=0,2228
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [3,75; NA]	12/34 (35,3%)	17,35 [1,05; 17,35]	0,92 [0,33; 2,58] p=0,8701	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8693	-2,00% [-25,30%; 21,30%] p=0,8690	0,75 [0,32; 1,74] p=0,5057
andere	6/14 (42,9%)	2,50 [0,95; 9,27]	5/16 (31,3%)	NA [1,08; NA]	1,65 [0,37; 7,37] p=0,5176	1,37 [0,53; 3,53] p=0,5126	11,60% [-22,90%; 46,10%] p=0,5092	2,54 [0,77; 8,43] p=0,1279
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1001								
<=65 kg	27/62 (43,5%)	7,42 [2,20; NA]	33/74 (44,6%)	6,74 [1,91; NA]	0,96 [0,49; 1,89] p=0,9030	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9027	-1,00% [-17,80%; 15,70%] p=0,9026	0,89 [0,53; 1,47] p=0,6377

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	42/96 (43,8%)	9,27 [4,67; NA]	24/74 (32,4%)	NA [4,70; NA]	1,62 [0,86; 3,05] p=0,1344	1,35 [0,91; 2,01] p=0,1419	11,30% [-3,30%; 25,90%] p=0,1278	1,20 [0,73; 1,99] p=0,4760
>85 kg	18/37 (48,6%)	4,73 [1,94; NA]	10/45 (22,2%)	NA [6,50; NA]	3,32 [1,28; 8,61] p=0,0126	2,19 [1,16; 4,15] p=0,0163	26,40% [6,30%; 46,60%] p=0,0102	2,49 [1,15; 5,40] p=0,0211
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3182								
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [9,20; NA]	15/43 (34,9%)	NA [6,34; NA]	0,96 [0,40; 2,30] p=0,9335	0,98 [0,55; 1,73] p=0,9331	-0,80% [-20,50%; 18,80%] p=0,9332	0,79 [0,39; 1,61] p=0,5153
Mayo-Stadium II	38/76 (50,0%)	4,67 [1,91; 13,01]	28/80 (35,0%)	17,35 [4,70; NA]	1,86 [0,98; 3,53] p=0,0588	1,43 [0,98; 2,08] p=0,0615	15,00% [-0,30%; 30,30%] p=0,0554	1,58 [0,97; 2,57] p=0,0682
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	4,73 [2,73; NA]	24/70 (34,3%)	NA [2,07; NA]	1,62 [0,82; 3,19] p=0,1620	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1654	11,50% [-4,50%; 27,60%] p=0,1573	1,16 [0,68; 1,96] p=0,5892
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0657								
Liste A	61/147 (41,5%)	9,27 [4,86; NA]	52/146 (35,6%)	17,35 [6,34; NA]	1,28 [0,80; 2,06] p=0,3020	1,17 [0,87; 1,56] p=0,3026	5,90% [-5,20%; 17,00%] p=0,3002	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9660
Liste B	26/48 (54,2%)	2,86 [1,84; NA]	15/47 (31,9%)	NA [6,47; NA]	2,52 [1,09; 5,82] p=0,0294	1,70 [1,04; 2,78] p=0,0351	22,30% [2,90%; 41,60%] p=0,0246	2,01 [1,06; 3,80] p=0,0325
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2815								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	31/69 (44,9%)	7,36 [2,14; NA]	19/62 (30,6%)	NA [4,67; NA]	1,85 [0,90; 3,79] p=0,0942	1,47 [0,93; 2,31] p=0,1005	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0881	1,55 [0,87; 2,74] p=0,1339
>=60 ml/min	56/126 (44,4%)	9,27 [4,73; NA]	48/131 (36,6%)	17,35 [6,34; NA]	1,38 [0,84; 2,28] p=0,2035	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2042	7,80% [-4,20%; 19,80%] p=0,2015	1,08 [0,73; 1,58] p=0,7108
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9049								
ja	66/140 (47,1%)	4,73 [2,86; 9,27]	50/137 (36,5%)	11,30 [4,67; NA]	1,55 [0,96; 2,51] p=0,0731	1,29 [0,97; 1,71] p=0,0753	10,60% [-0,90%; 22,20%] p=0,0708	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3309
nein	21/55 (38,2%)	14,82 [9,20; NA]	17/56 (30,4%)	17,35 [9,30; NA]	1,42 [0,65; 3,12] p=0,3872	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3874	7,80% [-9,80%; 25,40%] p=0,3836	1,17 [0,61; 2,23] p=0,6310
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0185								
Stadium I	15/39 (38,5%)	12,95 [3,19; NA]	16/36 (44,4%)	6,47 [1,94; NA]	0,78 [0,31; 1,96] p=0,6016	0,86 [0,51; 1,48] p=0,5994	-6,00% [-28,30%; 16,30%] p=0,5987	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2455
Stadium II	28/56 (50,0%)	7,42 [2,92; NA]	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,48; 7,28] p=0,0029	2,14 [1,26; 3,63] p=0,0047	26,70% [9,80%; 43,60%] p=0,0020	2,25 [1,18; 4,28] p=0,0137
Stadium III	11/19 (57,9%)	1,92 [1,02; 9,27]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1394	1,74 [0,81; 3,71] p=0,1532	24,60% [-6,50%; 55,70%] p=0,1216	3,10 [1,12; 8,61] p=0,0298
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9562								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	9/11 (81,8%)	4,30 [0,95; 9,27]	8/15 (53,3%)	2,89 [1,05; NA]	3,94 [0,63; 24,73] p=0,1391	1,53 [0,89; 2,66] p=0,1267	28,50% [-5,50%; 62,50%] p=0,1007	0,93 [0,34; 2,53] p=0,8814
normal	78/184 (42,4%)	9,20 [4,70; NA]	59/178 (33,1%)	17,35 [9,30; NA]	1,48 [0,97; 2,28] p=0,0702	1,28 [0,98; 1,67] p=0,0721	9,20% [-0,70%; 19,20%] p=0,0683	1,23 [0,88; 1,73] p=0,2325
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2627								
ja	84/184 (45,7%)	9,23 [4,70; NA]	62/171 (36,3%)	17,35 [6,74; NA]	1,48 [0,96; 2,26] p=0,0727	1,26 [0,98; 1,62] p=0,0750	9,40% [-0,80%; 19,60%] p=0,0706	1,21 [0,87; 1,68] p=0,2552
nein	3/11 (27,3%)	1,12 [1,02; 7,39]	5/22 (22,7%)	4,70 [1,05; NA]	1,27 [0,24; 6,70] p=0,7773	1,20 [0,35; 4,13] p=0,7723	4,50% [-27,10%; 36,20%] p=0,7781	2,33 [0,53; 10,33] p=0,2664
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0566								
anomal	23/51 (45,1%)	9,23 [4,67; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,16; 6,09] p=0,0203	1,91 [1,09; 3,35] p=0,0246	21,50% [3,80%; 39,10%] p=0,0173	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0693
normal	17/44 (38,6%)	14,82 [2,20; NA]	21/52 (40,4%)	17,35 [1,91; 17,35]	0,93 [0,41; 2,11] p=0,8622	0,96 [0,58; 1,57] p=0,8616	-1,70% [-21,40%; 17,90%] p=0,8613	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4699
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4724								
Hochrisiko	11/17 (64,7%)	3,75 [1,05; 14,82]	10/19 (52,6%)	4,01 [1,02; NA]	1,65 [0,43; 6,31] p=0,4695	1,23 [0,71; 2,14] p=0,4637	12,10% [-19,90%; 44,00%] p=0,4587	0,96 [0,41; 2,27] p=0,9278

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	58/138 (42,0%)	9,27 [7,36; NA]	44/147 (29,9%)	NA [11,30; NA]	1,70 [1,04; 2,77] p=0,0336	1,40 [1,02; 1,93] p=0,0350	12,10% [1,00%; 23,20%] p=0,0323	1,30 [0,88; 1,92] p=0,1924
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6802								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	12,95 [3,75; NA]	27/71 (38,0%)	17,35 [6,34; NA]	1,30 [0,69; 2,46] p=0,4136	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4166	6,40% [-8,80%; 21,70%] p=0,4099	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6312
ECOG-PS >=1	47/105 (44,8%)	7,36 [3,06; NA]	40/122 (32,8%)	NA [9,30; NA]	1,66 [0,97; 2,85] p=0,0649	1,36 [0,98; 1,90] p=0,0654	12,00% [-0,70%; 24,60%] p=0,0634	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2209
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	54/193 (28,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,20 [0,78; 1,85] p=0,4046	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4055	3,90% [-5,30%; 13,00%] p=0,4060	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5910
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3872								
männlich	35/108 (32,4%)	NA [9,27; NA]	31/117 (26,5%)	17,35 [17,35; NA]	1,33 [0,75; 2,36] p=0,3316	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3315	5,90% [-6,00%; 17,80%] p=0,3306	1,26 [0,78; 2,05] p=0,3410
weiblich	27/87 (31,0%)	NA [7,42; NA]	23/76 (30,3%)	NA [4,67; NA]	1,04 [0,53; 2,02] p=0,9154	1,02 [0,65; 1,63] p=0,9152	0,80% [-13,40%; 15,00%] p=0,9151	0,90 [0,51; 1,57] p=0,7011
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2464								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	33/108 (30,6%)	NA [NA; NA]	28/97 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,59; 1,98] p=0,7921	1,06 [0,69; 1,61] p=0,7918	1,70% [-10,80%; 14,20%] p=0,7914	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7242
>=65 Jahre	29/87 (33,3%)	NA [4,67; NA]	26/96 (27,1%)	17,35 [17,35; NA]	1,35 [0,71; 2,54] p=0,3584	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3580	6,30% [-7,10%; 19,60%] p=0,3574	1,39 [0,82; 2,35] p=0,2276
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7238								
weiß	46/151 (30,5%)	NA [NA; NA]	38/143 (26,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,73; 2,01] p=0,4613	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4616	3,90% [-6,40%; 14,20%] p=0,4596	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7999
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [3,98; NA]	10/34 (29,4%)	17,35 [6,28; 17,35]	1,39 [0,49; 3,96] p=0,5405	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5380	7,30% [-15,80%; 30,30%] p=0,5375	1,18 [0,50; 2,77] p=0,7129
andere	5/14 (35,7%)	2,86 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,84; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	2,05 [0,61; 6,85] p=0,2439
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6697								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	NA [3,65; NA]	26/74 (35,1%)	17,35 [2,83; NA]	1,01 [0,50; 2,06] p=0,9663	1,01 [0,64; 1,59] p=0,9662	0,30% [-15,80%; 16,50%] p=0,9662	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7794
>65 kg bis 85 kg	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	16/74 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,78; 3,17] p=0,2097	1,40 [0,82; 2,37] p=0,2160	8,60% [-4,50%; 21,70%] p=0,1998	1,33 [0,72; 2,45] p=0,3632

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	11/37 (29,7%)	NA [2,86; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,06] p=0,7601	1,11 [0,56; 2,23] p=0,7584	3,10% [-16,50%; 22,70%] p=0,7593	1,28 [0,56; 2,90] p=0,5562
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4828								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [7,39; NA]	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,61; 3,94] p=0,3623	1,37 [0,69; 2,72] p=0,3651	8,70% [-9,70%; 27,00%] p=0,3553	1,36 [0,61; 3,03] p=0,4503
Mayo-Stadium II	17/76 (22,4%)	NA [NA; NA]	21/80 (26,3%)	NA [17,35; NA]	0,81 [0,39; 1,69] p=0,5736	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5734	-3,90% [-17,30%; 9,60%] p=0,5715	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5112
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	30/72 (41,7%)	4,67 [3,06; NA]	23/70 (32,9%)	NA [3,81; NA]	1,46 [0,74; 2,89] p=0,2796	1,27 [0,82; 1,95] p=0,2814	8,80% [-7,00%; 24,60%] p=0,2755	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4004
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6186								
Liste A	50/147 (34,0%)	NA [7,42; NA]	42/146 (28,8%)	17,35 [17,35; NA]	1,28 [0,78; 2,09] p=0,3341	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3347	5,20% [-5,40%; 15,90%] p=0,3324	1,16 [0,77; 1,74] p=0,4916
Liste B	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,39; 2,45] p=0,9527	0,98 [0,49; 1,96] p=0,9524	-0,50% [-18,00%; 16,90%] p=0,9524	0,93 [0,42; 2,08] p=0,8670
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1852								
<60 ml/min	27/69 (39,1%)	3,78 [2,00; NA]	18/62 (29,0%)	NA [4,67; NA]	1,57 [0,76; 3,26] p=0,2261	1,35 [0,83; 2,19] p=0,2305	10,10% [-6,00%; 26,20%] p=0,2199	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1570

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	35/126 (27,8%)	NA [NA; NA]	36/131 (27,5%)	17,35 [17,35; NA]	1,01 [0,59; 1,75] p=0,9577	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9576	0,30% [-10,60%; 11,20%] p=0,9576	0,90 [0,57; 1,44] p=0,6689
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7129								
ja	49/140 (35,0%)	NA [4,76; NA]	40/137 (29,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,79; 2,17] p=0,3020	1,20 [0,85; 1,69] p=0,3029	5,80% [-5,20%; 16,80%] p=0,2999	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5526
nein	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0%)	17,35 [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,21] p=0,8676	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8671	-1,40% [-17,30%; 14,60%] p=0,8670	0,93 [0,44; 1,99] p=0,8546
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2379								
Stadium I	10/39 (25,6%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,48; 4,27] p=0,5247	1,32 [0,56; 3,10] p=0,5250	6,20% [-12,60%; 25,00%] p=0,5191	1,13 [0,43; 2,97] p=0,8059
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,75; NA]	19/60 (31,7%)	NA [6,44; NA]	1,50 [0,70; 3,22] p=0,2943	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2947	9,40% [-8,00%; 26,90%] p=0,2909	1,17 [0,64; 2,16] p=0,6128
Stadium III	9/19 (47,4%)	2,78 [1,02; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,62; NA]	3,15 [0,75; 13,17] p=0,1142	2,13 [0,80; 5,71] p=0,1323	25,10% [-4,40%; 54,70%] p=0,0953	3,59 [1,10; 11,74] p=0,0346
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3561								
anomal	8/11 (72,7%)	1,89 [0,95; 3,71]	7/15 (46,7%)	6,44 [1,02; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,78 [0,64; 4,94] p=0,2674

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	54/184 (29,3%)	NA [NA; NA]	47/178 (26,4%)	NA [17,35; NA]	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5331	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5330	2,90% [-6,30%; 12,20%] p=0,5320	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7307
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9819								
ja	62/184 (33,7%)	NA [NA; NA]	47/171 (27,5%)	NA [17,35; NA]	1,34 [0,85; 2,11] p=0,2056	1,23 [0,89; 1,68] p=0,2075	6,20% [-3,40%; 15,80%] p=0,2030	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3186
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/22 (31,8%)	2,40 [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-31,80% [-51,30%; -12,40%] p=0,0014	NA [NA; NA] p=0,9966
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0010								
anomal	23/51 (45,1%)	9,27 [1,91; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,26; 6,85] p=0,0113	2,07 [1,15; 3,71] p=0,0149	23,30% [5,80%; 40,80%] p=0,0091	2,33 [1,16; 4,69] p=0,0175
normal	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,89; 17,35]	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0242	0,43 [0,20; 0,94] p=0,0338	-20,60% [-37,60%; -3,70%] p=0,0172	0,36 [0,15; 0,85] p=0,0208
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1562								
Hochrisiko	3/17 (17,6%)	NA [9,27; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	0,60 [0,12; 3,01] p=0,5380	0,67 [0,19; 2,40] p=0,5384	-8,70% [-35,50%; 18,20%] p=0,5267	0,39 [0,09; 1,77] p=0,2226
Standardrisiko	50/138 (36,2%)	NA [3,98; NA]	43/147 (29,3%)	17,35 [17,35; NA]	1,37 [0,84; 2,26] p=0,2099	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2105	7,00% [-3,90%; 17,90%] p=0,2086	1,30 [0,87; 1,96] p=0,2050

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9786								
ECOG-PS 0	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [17,35; NA]	1,22 [0,60; 2,50] p=0,5834	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5841	3,80% [-9,70%; 17,40%] p=0,5797	1,16 [0,62; 2,14] p=0,6470
ECOG-PS >=1	37/105 (35,2%)	NA [3,78; NA]	37/122 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,72; 2,18] p=0,4323	1,16 [0,80; 1,69] p=0,4311	4,90% [-7,30%; 17,20%] p=0,4320	1,15 [0,73; 1,81] p=0,5582
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	55/195 (28,2%)	NA [NA; NA]	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6132	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6140	2,30% [-6,50%; 11,10%] p=0,6131	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8792
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6329								
männlich	29/108 (26,9%)	NA [13,14; NA]	32/117 (27,4%)	NA [11,79; NA]	0,97 [0,54; 1,76] p=0,9332	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9330	-0,50% [-12,10%; 11,10%] p=0,9330	0,94 [0,57; 1,56] p=0,8168
weiblich	26/87 (29,9%)	NA [7,59; NA]	18/76 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,68; 2,77] p=0,3751	1,26 [0,75; 2,11] p=0,3772	6,20% [-7,40%; 19,80%] p=0,3701	1,16 [0,63; 2,11] p=0,6364
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0448								
<65 Jahre	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	27/97 (27,8%)	NA [11,30; NA]	0,78 [0,42; 1,47] p=0,4424	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4418	-4,70% [-16,60%; 7,30%] p=0,4421	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2148

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	30/87 (34,5%)	NA [3,75; NA]	23/96 (24,0%)	NA [11,79; NA]	1,67 [0,88; 3,18] p=0,1180	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1201	10,50% [-2,60%; 23,70%] p=0,1164	1,54 [0,89; 2,65] p=0,1220
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3796								
weiß	44/151 (29,1%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,81; 2,31] p=0,2382	1,26 [0,86; 1,86] p=0,2400	6,10% [-3,90%; 16,10%] p=0,2353	1,18 [0,75; 1,86] p=0,4641
asiatisch	9/30 (30,0%)	NA [3,75; NA]	9/34 (26,5%)	NA [11,79; NA]	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7559	1,13 [0,52; 2,48] p=0,7540	3,50% [-18,60%; 25,60%] p=0,7544	1,04 [0,41; 2,61] p=0,9405
andere	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	3,71 [1,02; 12,42]	0,17 [0,03; 1,00] p=0,0418	0,29 [0,07; 1,13] p=0,0738	-35,70% [-66,30%; -5,10%] p=0,0222	0,44 [0,09; 2,14] p=0,3113
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2653								
<=65 kg	20/62 (32,3%)	NA [4,67; NA]	22/74 (29,7%)	NA [11,30; NA]	1,13 [0,54; 2,33] p=0,7515	1,08 [0,66; 1,79] p=0,7504	2,50% [-13,10%; 18,10%] p=0,7510	1,04 [0,57; 1,91] p=0,8952
>65 kg bis 85 kg	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	13/74 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,82; 3,69] p=0,1446	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1523	9,50% [-2,90%; 21,90%] p=0,1331	1,56 [0,80; 3,04] p=0,1899
>85 kg	9/37 (24,3%)	NA [13,14; NA]	15/45 (33,3%)	NA [3,84; NA]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3752	0,73 [0,36; 1,47] p=0,3795	-9,00% [-28,50%; 10,50%] p=0,3655	0,63 [0,27; 1,43] p=0,2667
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6260								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [3,84; NA]	11/43 (25,6%)	NA [11,30; NA]	1,50 [0,60; 3,74] p=0,3843	1,33 [0,70; 2,54] p=0,3865	8,50% [-10,30%; 27,30%] p=0,3778	1,39 [0,64; 2,99] p=0,4049
Mayo-Stadium II	17/76 (22,4%)	NA [NA; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,47; 2,11] p=0,9843	0,99 [0,56; 1,78] p=0,9843	-0,10% [-13,20%; 13,00%] p=0,9843	0,98 [0,51; 1,91] p=0,9563
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	22/72 (30,6%)	NA [7,33; NA]	21/70 (30,0%)	12,42 [3,78; NA]	1,03 [0,50; 2,10] p=0,9428	1,02 [0,62; 1,68] p=0,9426	0,60% [-14,60%; 15,70%] p=0,9426	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4848
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5083								
Liste A	42/147 (28,6%)	NA [13,14; NA]	36/146 (24,7%)	NA [12,42; NA]	1,22 [0,73; 2,05] p=0,4493	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4494	3,90% [-6,20%; 14,00%] p=0,4480	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6458
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8%)	NA [11,30; NA]	0,88 [0,36; 2,14] p=0,7714	0,91 [0,48; 1,72] p=0,7703	-2,70% [-20,80%; 15,40%] p=0,7701	0,82 [0,39; 1,76] p=0,6175
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0940								
<60 ml/min	21/69 (30,4%)	NA [3,75; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,81; 4,11] p=0,1462	1,57 [0,84; 2,92] p=0,1530	11,10% [-3,60%; 25,70%] p=0,1382	1,73 [0,85; 3,51] p=0,1311
>=60 ml/min	34/126 (27,0%)	NA [NA; NA]	38/131 (29,0%)	NA [11,79; NA]	0,90 [0,52; 1,56] p=0,7185	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7182	-2,00% [-13,00%; 9,00%] p=0,7178	0,82 [0,51; 1,30] p=0,3920
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1114								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	37/140 (26,4%)	NA [NA; NA]	38/137 (27,7%)	NA [12,42; NA]	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8067	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8064	-1,30% [-11,80%; 9,20%] p=0,8064	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4358
nein	18/55 (32,7%)	NA [7,39; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,76; 4,18] p=0,1822	1,53 [0,81; 2,86] p=0,1867	11,30% [-5,10%; 27,70%] p=0,1772	1,68 [0,81; 3,50] p=0,1623
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0853								
Stadium I	9/39 (23,1%)	NA [9,33; NA]	10/36 (27,8%)	NA [2,83; NA]	0,78 [0,28; 2,21] p=0,6423	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6406	-4,70% [-24,40%; 15,00%] p=0,6404	0,67 [0,27; 1,64] p=0,3758
Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [5,36; NA]	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,89; 4,99] p=0,0875	1,75 [0,91; 3,38] p=0,0933	13,80% [-1,90%; 29,50%] p=0,0841	1,80 [0,85; 3,83] p=0,1239
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [1,87; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,69 [0,64; 21,45] p=0,1359	2,84 [0,66; 12,30] p=0,1622	20,50% [-5,00%; 45,90%] p=0,1149	4,14 [0,83; 20,51] p=0,0821
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5847								
anomal	6/11 (54,5%)	4,21 [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,05; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,62 [0,49; 5,33] p=0,4254
normal	49/184 (26,6%)	NA [NA; NA]	45/178 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7700	1,05 [0,74; 1,49] p=0,7698	1,30% [-7,70%; 10,40%] p=0,7696	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9912
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9828								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	55/184 (29,9%)	NA [NA; NA]	44/171 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3831	1,16 [0,83; 1,63] p=0,3839	4,20% [-5,20%; 13,50%] p=0,3811	1,13 [0,76; 1,68] p=0,5517
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/22 (27,3%)	12,42 [1,05; 12,42]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,30% [-45,90%; -8,70%] p=0,0041	NA [NA; NA] p=0,9971
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4170								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [13,14; NA]	12/55 (21,8%)	NA [12,42; NA]	1,36 [0,56; 3,29] p=0,5027	1,26 [0,64; 2,46] p=0,5019	5,60% [-10,80%; 22,00%] p=0,5010	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6885
normal	12/44 (27,3%)	NA [7,66; NA]	18/52 (34,6%)	11,79 [6,34; NA]	0,71 [0,29; 1,70] p=0,4417	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4438	-7,30% [-25,80%; 11,10%] p=0,4353	0,75 [0,36; 1,57] p=0,4473
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1431								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [1,94; NA]	8/19 (42,1%)	11,30 [1,45; 11,30]	0,57 [0,14; 2,29] p=0,4351	0,70 [0,28; 1,73] p=0,4375	-12,70% [-43,70%; 18,30%] p=0,4225	0,48 [0,15; 1,50] p=0,2065
Standardrisiko	41/138 (29,7%)	NA [13,14; NA]	37/147 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3911	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3910	4,50% [-5,80%; 14,90%] p=0,3904	1,13 [0,72; 1,77] p=0,5866
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4520								
ECOG-PS 0	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,66; 2,97] p=0,3835	1,30 [0,72; 2,33] p=0,3866	5,80% [-7,10%; 18,80%] p=0,3758	1,30 [0,67; 2,53] p=0,4391

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS >=1	32/105 (30,5%)	NA [9,33; NA]	36/122 (29,5%)	NA [12,42; NA]	1,05 [0,59; 1,85] p=0,8741	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8738	1,00% [-11,00%; 12,90%] p=0,8739	0,94 [0,59; 1,52] p=0,8150
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/195 (17,9%)	NA [NA; NA]	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4321	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4315	3,00% [-4,40%; 10,40%] p=0,4301	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4950
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8734								
männlich	20/108 (18,5%)	NA [NA; NA]	18/117 (15,4%)	NA [16,79; NA]	1,25 [0,62; 2,51] p=0,5317	1,20 [0,67; 2,15] p=0,5314	3,10% [-6,70%; 13,00%] p=0,5316	1,22 [0,65; 2,31] p=0,5413
weiblich	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,53; 2,87] p=0,6313	1,19 [0,58; 2,43] p=0,6313	2,80% [-8,40%; 14,00%] p=0,6283	1,12 [0,52; 2,45] p=0,7685
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5949								
<65 Jahre	19/108 (17,6%)	NA [NA; NA]	15/97 (15,5%)	NA [16,79; NA]	1,17 [0,56; 2,45] p=0,6832	1,14 [0,61; 2,11] p=0,6830	2,10% [-8,00%; 12,30%] p=0,6815	1,02 [0,52; 2,02] p=0,9422
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,60; 2,89] p=0,4884	1,26 [0,65; 2,43] p=0,4882	3,80% [-7,00%; 14,60%] p=0,4886	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4329
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6570								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiß	27/151 (17,9%)	NA [NA; NA]	21/143 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,68; 2,36] p=0,4595	1,22 [0,72; 2,05] p=0,4601	3,20% [-5,20%; 11,60%] p=0,4573	1,16 [0,66; 2,05] p=0,6099
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,73; 10,21] p=0,1305	2,27 [0,76; 6,78] p=0,1431	14,90% [-4,30%; 34,10%] p=0,1277	2,22 [0,67; 7,37] p=0,1933
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/16 (25,0%)	NA [2,92; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-46,20%; -3,80%] p=0,0209	NA [NA; NA] p=0,9970
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7535								
<=65 kg	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,61; 3,84] p=0,3586	1,43 [0,66; 3,09] p=0,3595	5,80% [-6,70%; 18,40%] p=0,3614	1,37 [0,59; 3,17] p=0,4631
>65 kg bis 85 kg	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/74 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,60; 3,48] p=0,4124	1,37 [0,64; 2,92] p=0,4154	4,50% [-6,00%; 15,00%] p=0,4021	1,36 [0,60; 3,08] p=0,4608
>85 kg	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2%)	16,79 [16,79; NA]	0,82 [0,28; 2,41] p=0,7152	0,85 [0,36; 2,02] p=0,7146	-3,30% [-20,80%; 14,20%] p=0,7117	0,89 [0,34; 2,35] p=0,8160
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8977								
Mayo-Stadium I	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,40; 4,00] p=0,6900	1,22 [0,46; 3,23] p=0,6893	3,10% [-11,90%; 18,00%] p=0,6870	1,24 [0,43; 3,57] p=0,6945

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	14/76 (18,4%)	NA [NA; NA]	12/80 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,55; 2,98] p=0,5678	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5675	3,40% [-8,30%; 15,10%] p=0,5670	1,29 [0,60; 2,79] p=0,5158
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,49; 2,85] p=0,7107	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7102	2,30% [-10,00%; 14,70%] p=0,7094	1,05 [0,47; 2,35] p=0,9025
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4557								
Liste A	27/147 (18,4%)	NA [NA; NA]	20/146 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,76; 2,66] p=0,2771	1,34 [0,79; 2,28] p=0,2790	4,70% [-3,70%; 13,10%] p=0,2751	1,31 [0,74; 2,34] p=0,3572
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,29; 2,42] p=0,7536	0,87 [0,37; 2,06] p=0,7526	-2,50% [-17,90%; 12,90%] p=0,7523	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7424
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8157								
<60 ml/min	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,31; 3,75] p=0,8969	1,08 [0,35; 3,36] p=0,8966	0,60% [-8,90%; 10,10%] p=0,8963	1,02 [0,31; 3,36] p=0,9691
>=60 ml/min	29/126 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/131 (18,3%)	NA [16,79; NA]	1,33 [0,73; 2,44] p=0,3533	1,26 [0,78; 2,04] p=0,3539	4,70% [-5,20%; 14,60%] p=0,3523	1,23 [0,72; 2,12] p=0,4498
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8370								
ja	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3%)	NA [16,79; NA]	1,32 [0,71; 2,47] p=0,3852	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3861	4,00% [-4,90%; 12,90%] p=0,3832	1,19 [0,67; 2,10] p=0,5518

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,35; 2,95] p=0,9691	1,02 [0,41; 2,52] p=0,9689	0,30% [-12,80%; 13,30%] p=0,9689	1,08 [0,41; 2,88] p=0,8736
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8790								
Stadium I	10/39 (25,6%)	NA [12,95; NA]	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,42; 3,50] p=0,7308	1,15 [0,51; 2,60] p=0,7297	3,40% [-15,90%; 22,70%] p=0,7284	1,07 [0,42; 2,73] p=0,8821
Stadium II	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7245	0,86 [0,36; 2,02] p=0,7239	-2,40% [-15,50%; 10,80%] p=0,7227	0,76 [0,30; 1,94] p=0,5706
Stadium III	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 16,33] p=0,9691	0,95 [0,06; 14,04] p=0,9686	-0,30% [-14,90%; 14,30%] p=0,9687	1,14 [0,07; 18,26] p=0,9259
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5383								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,11 [0,24; 39,54] p=0,3733	2,73 [0,28; 26,42] p=0,3865	11,50% [-14,50%; 37,60%] p=0,3864	2,48 [0,22; 27,49] p=0,4600
normal	33/184 (17,9%)	NA [NA; NA]	28/178 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,67; 2,03] p=0,5759	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5759	2,20% [-5,50%; 9,90%] p=0,5749	1,12 [0,68; 1,85] p=0,6572
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9871								
ja	35/184 (19,0%)	NA [NA; NA]	25/171 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,78; 2,41] p=0,2695	1,30 [0,81; 2,08] p=0,2715	4,40% [-3,40%; 12,20%] p=0,2662	1,29 [0,77; 2,16] p=0,3314

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9962
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0767								
anomal	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	7/55 (12,7%)	NA [16,79; NA]	2,11 [0,76; 5,87] p=0,1493	1,85 [0,79; 4,33] p=0,1568	10,80% [-3,80%; 25,40%] p=0,1470	2,10 [0,81; 5,40] p=0,1244
normal	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,17; 1,72] p=0,2927	0,59 [0,22; 1,60] p=0,3004	-7,90% [-22,10%; 6,40%] p=0,2788	0,56 [0,19; 1,65] p=0,2921
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1294								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [1,94; NA]	0,33 [0,03; 3,56] p=0,3518	0,37 [0,04; 3,25] p=0,3717	-9,90% [-29,80%; 9,90%] p=0,3279	0,29 [0,03; 2,82] p=0,2875
Standardrisiko	29/138 (21,0%)	NA [NA; NA]	21/147 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,86; 2,96] p=0,1362	1,47 [0,88; 2,45] p=0,1390	6,70% [-2,10%; 15,60%] p=0,1359	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1500
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2865								
ECOG-PS 0	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,76; 4,01] p=0,1893	1,58 [0,79; 3,15] p=0,1968	8,10% [-3,70%; 19,90%] p=0,1765	1,56 [0,73; 3,33] p=0,2534
ECOG-PS >=1	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	19/122 (15,6%)	NA [16,79; NA]	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7867	0,92 [0,49; 1,71] p=0,7865	-1,30% [-10,60%; 8,00%] p=0,7857	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7521

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,82; 2,15] p=0,2540	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2547	4,80% [-3,40%; 13,00%] p=0,2517	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3904
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1442								
männlich	26/108 (24,1%)	NA [NA; NA]	28/117 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9801	1,01 [0,63; 1,60] p=0,9801	0,10% [-11,00%; 11,30%] p=0,9801	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8746
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,98; 5,08] p=0,0525	1,92 [0,97; 3,80] p=0,0602	12,10% [0,20%; 24,00%] p=0,0454	1,91 [0,91; 4,04] p=0,0892
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3760								
<65 Jahre	32/108 (29,6%)	NA [NA; NA]	19/97 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,90; 3,31] p=0,0976	1,51 [0,92; 2,49] p=0,1027	10,00% [-1,60%; 21,70%] p=0,0921	1,42 [0,80; 2,50] p=0,2299
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,44; 1,91] p=0,8104	0,93 [0,51; 1,69] p=0,8100	-1,40% [-12,80%; 10,00%] p=0,8096	0,95 [0,49; 1,85] p=0,8843
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3561								
weiß	37/151 (24,5%)	NA [NA; NA]	22/143 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,99; 3,21] p=0,0514	1,59 [0,99; 2,56] p=0,0551	9,10% [0,10%; 18,20%] p=0,0485	1,56 [0,92; 2,65] p=0,0983

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [11,11; NA]	11/34 (32,4%)	NA [1,91; NA]	0,76 [0,26; 2,24] p=0,6220	0,82 [0,38; 1,77] p=0,6214	-5,70% [-28,00%; 16,60%] p=0,6174	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4804
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,95; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,02; NA]	0,60 [0,11; 3,15] p=0,5507	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5505	-9,80% [-41,10%; 21,40%] p=0,5382	1,00 [0,23; 4,27] p=0,9958
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5002								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [11,11; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,67; 3,29] p=0,3294	1,35 [0,74; 2,48] p=0,3292	7,10% [-7,20%; 21,50%] p=0,3303	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4517
>65 kg bis 85 kg	21/96 (21,9%)	NA [NA; NA]	16/74 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,12] p=0,9684	1,01 [0,57; 1,80] p=0,9683	0,30% [-12,30%; 12,80%] p=0,9683	0,95 [0,50; 1,83] p=0,8909
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [2,99; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,68; 5,95] p=0,2050	1,74 [0,73; 4,12] p=0,2093	11,50% [-6,30%; 29,30%] p=0,2066	1,95 [0,74; 5,12] p=0,1757
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1567								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [9,20; NA]	12/43 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,49; 3,00] p=0,6802	1,14 [0,60; 2,16] p=0,6794	4,00% [-14,90%; 22,90%] p=0,6777	1,09 [0,51; 2,32] p=0,8291
Mayo-Stadium II	19/76 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,01; 5,42] p=0,0456	2,00 [0,99; 4,02] p=0,0517	12,50% [0,40%; 24,60%] p=0,0435	2,11 [0,98; 4,53] p=0,0565

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	14/72 (19,4%)	NA [NA; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6197	0,85 [0,45; 1,61] p=0,6190	-3,40% [-16,80%; 10,00%] p=0,6184	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4768
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3060								
Liste A	34/147 (23,1%)	NA [NA; NA]	30/146 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,67; 2,03] p=0,5935	1,13 [0,73; 1,74] p=0,5933	2,60% [-6,90%; 12,00%] p=0,5926	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7859
Liste B	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,75; 5,36] p=0,1628	1,71 [0,79; 3,70] p=0,1704	12,10% [-4,60%; 28,90%] p=0,1554	1,80 [0,76; 4,30] p=0,1833
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9877								
<60 ml/min	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,54; 2,92] p=0,5945	1,20 [0,62; 2,33] p=0,5944	3,80% [-10,20%; 17,80%] p=0,5914	1,22 [0,58; 2,59] p=0,5965
>=60 ml/min	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	26/131 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,76; 2,47] p=0,2883	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2893	5,50% [-4,70%; 15,80%] p=0,2871	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4310
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5572								
ja	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	24/137 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,84; 2,71] p=0,1671	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1699	6,80% [-2,80%; 16,30%] p=0,1643	1,35 [0,80; 2,28] p=0,2606
nein	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,43; 2,41] p=0,9562	1,02 [0,54; 1,93] p=0,9560	0,50% [-15,70%; 16,60%] p=0,9560	1,02 [0,49; 2,15] p=0,9539

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7000								
Stadium I	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,90; 10,99] p=0,0663	2,54 [0,89; 7,26] p=0,0823	17,10% [-0,40%; 34,60%] p=0,0550	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1196
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [8,12; NA]	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,81; 4,24] p=0,1415	1,57 [0,86; 2,87] p=0,1457	12,30% [-3,90%; 28,50%] p=0,1379	1,50 [0,74; 3,05] p=0,2597
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [1,05; NA]	4/18 (22,2%)	NA [1,91; NA]	0,93 [0,20; 4,47] p=0,9321	0,95 [0,28; 3,23] p=0,9312	-1,20% [-27,70%; 25,40%] p=0,9312	1,17 [0,29; 4,67] p=0,8266
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2323								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,02; NA]	0,44 [0,07; 2,89] p=0,3988	0,55 [0,13; 2,31] p=0,4105	-15,20% [-48,10%; 17,80%] p=0,3681	0,52 [0,10; 2,69] p=0,4377
normal	46/184 (25,0%)	NA [NA; NA]	33/178 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,89; 2,42] p=0,1373	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1397	6,50% [-2,00%; 14,90%] p=0,1349	1,34 [0,85; 2,09] p=0,2027
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3827								
ja	47/184 (25,5%)	NA [NA; NA]	37/171 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,76; 2,03] p=0,3876	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3884	3,90% [-4,90%; 12,70%] p=0,3854	1,16 [0,75; 1,78] p=0,4995
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,12; 37,12] p=0,6115	2,00 [0,14; 29,04] p=0,6116	4,50% [-14,50%; 23,60%] p=0,6407	4,14 [0,26; 66,47] p=0,3163

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3918								
anomal	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,76; 6,61] p=0,1370	1,98 [0,79; 4,96] p=0,1459	10,70% [-3,30%; 24,60%] p=0,1349	1,92 [0,71; 5,20] p=0,1991
normal	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,40; 2,95] p=0,8814	1,06 [0,47; 2,38] p=0,8808	1,20% [-14,80%; 17,20%] p=0,8810	1,06 [0,43; 2,62] p=0,8927
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7502								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [0,99; NA]	4/19 (21,1%)	NA [1,08; NA]	2,04 [0,46; 9,03] p=0,3477	1,68 [0,57; 4,95] p=0,3496	14,20% [-14,90%; 43,40%] p=0,3389	1,52 [0,43; 5,41] p=0,5132
Standardrisiko	30/138 (21,7%)	NA [NA; NA]	26/147 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,72; 2,32] p=0,3904	1,23 [0,77; 1,97] p=0,3907	4,10% [-5,20%; 13,30%] p=0,3901	1,18 [0,70; 1,99] p=0,5396
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0906								
ECOG-PS 0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	12/71 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,98; 4,54] p=0,0548	1,77 [0,97; 3,25] p=0,0629	13,10% [0,20%; 26,00%] p=0,0461	1,89 [0,96; 3,74] p=0,0661
ECOG-PS >=1	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	26/122 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,76] p=0,8083	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8081	-1,30% [-11,90%; 9,20%] p=0,8075	0,88 [0,50; 1,57] p=0,6675

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	116/195 (59,5%)	2,14 [1,91; 3,71]	132/193 (68,4%)	1,94 [1,91; 2,76]	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0763	0,87 [0,76; 1,01] p=0,0738	-8,60% [-17,90%; 0,80%] p=0,0719	0,78 [0,60; 1,00] p=0,0535
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6251								
männlich	64/108 (59,3%)	1,91 [1,22; 3,02]	81/117 (69,2%)	1,91 [1,81; 2,40]	0,65 [0,37; 1,12] p=0,1193	0,86 [0,70; 1,04] p=0,1229	-10,00% [-22,50%; 2,50%] p=0,1174	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2585
weiblich	52/87 (59,8%)	2,86 [1,97; 4,70]	51/76 (67,1%)	2,27 [1,08; 2,89]	0,73 [0,38; 1,38] p=0,3342	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3311	-7,30% [-22,10%; 7,40%] p=0,3299	0,70 [0,47; 1,03] p=0,0710
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6662								
<65 Jahre	67/108 (62,0%)	2,17 [1,91; 3,75]	62/97 (63,9%)	1,94 [1,28; 2,92]	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7813	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7805	-1,90% [-15,10%; 11,40%] p=0,7806	0,81 [0,58; 1,15] p=0,2442
>=65 Jahre	49/87 (56,3%)	1,94 [1,84; 4,27]	70/96 (72,9%)	1,94 [1,81; 2,76]	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0191	0,77 [0,62; 0,96] p=0,0224	-16,60% [-30,30%; -2,90%] p=0,0176	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0768

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2008								
weiß	94/151 (62,3%)	2,14 [1,91; 3,71]	100/143 (69,9%)	1,91 [1,28; 2,23]	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1656	0,89 [0,76; 1,05] p=0,1652	-7,70% [-18,50%; 3,10%] p=0,1628	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0345
asiatisch	16/30 (53,3%)	2,86 [1,48; NA]	24/34 (70,6%)	1,94 [1,41; 3,78]	0,48 [0,17; 1,33] p=0,1580	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1684	-17,30% [-40,80%; 6,30%] p=0,1505	0,58 [0,31; 1,10] p=0,0965
andere	6/14 (42,9%)	1,91 [0,92; NA]	8/16 (50,0%)	4,63 [1,02; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,7005	0,86 [0,39; 1,87] p=0,6979	-7,10% [-42,80%; 28,50%] p=0,6947	1,74 [0,59; 5,09] p=0,3127
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6659								
<=65 kg	35/62 (56,5%)	2,83 [1,91; 5,82]	53/74 (71,6%)	1,94 [1,41; 2,86]	0,51 [0,25; 1,05] p=0,0662	0,79 [0,61; 1,02] p=0,0744	-15,20% [-31,20%; 0,90%] p=0,0641	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0479
>65 kg bis 85 kg	59/96 (61,5%)	1,97 [1,22; 3,98]	47/74 (63,5%)	1,94 [1,28; 3,68]	0,92 [0,49; 1,72] p=0,7845	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7832	-2,10% [-16,70%; 12,60%] p=0,7836	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5075
>85 kg	22/37 (59,5%)	1,94 [1,28; 5,58]	32/45 (71,1%)	1,94 [1,02; 3,38]	0,60 [0,24; 1,50] p=0,2711	0,84 [0,60; 1,16] p=0,2801	-11,70% [-32,30%; 9,00%] p=0,2683	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2686
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8825								
Mayo-Stadium I	27/47 (57,4%)	3,71 [1,94; NA]	29/43 (67,4%)	1,91 [1,05; 3,88]	0,65 [0,28; 1,54] p=0,3313	0,85 [0,62; 1,18] p=0,3288	-10,00% [-29,90%; 9,90%] p=0,3249	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1863

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	48/76 (63,2%)	1,97 [1,25; 4,14]	59/80 (73,8%)	1,94 [1,28; 2,89]	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1556	0,86 [0,69; 1,06] p=0,1591	-10,60% [-25,10%; 3,90%] p=0,1525	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3095
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	41/72 (56,9%)	1,94 [1,87; 3,75]	44/70 (62,9%)	1,94 [1,08; 2,83]	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4739	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4729	-5,90% [-22,00%; 10,20%] p=0,4714	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2377
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7106								
Liste A	83/147 (56,5%)	2,17 [1,91; 4,27]	96/146 (65,8%)	1,97 [1,91; 2,83]	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1035	0,86 [0,71; 1,03] p=0,1046	-9,30% [-20,40%; 1,80%] p=0,1013	0,75 [0,56; 1,00] p=0,0514
Liste B	33/48 (68,8%)	1,97 [1,05; 3,94]	36/47 (76,6%)	1,81 [1,02; 2,86]	0,67 [0,27; 1,67] p=0,3937	0,90 [0,70; 1,15] p=0,3925	-7,80% [-25,70%; 10,00%] p=0,3888	0,81 [0,51; 1,31] p=0,3922
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6180								
<60 ml/min	37/69 (53,6%)	1,97 [1,25; 4,27]	41/62 (66,1%)	2,83 [1,91; 3,68]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1469	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1460	-12,50% [-29,20%; 4,10%] p=0,1410	0,84 [0,54; 1,32] p=0,4508
>=60 ml/min	79/126 (62,7%)	2,17 [1,91; 3,75]	91/131 (69,5%)	1,91 [1,08; 2,23]	0,74 [0,44; 1,24] p=0,2527	0,90 [0,76; 1,08] p=0,2541	-6,80% [-18,30%; 4,80%] p=0,2510	0,73 [0,54; 0,98] p=0,0386
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9802								
ja	84/140 (60,0%)	1,94 [1,87; 2,83]	94/137 (68,6%)	1,94 [1,28; 2,40]	0,69 [0,42; 1,13] p=0,1355	0,87 [0,73; 1,04] p=0,1361	-8,60% [-19,80%; 2,60%] p=0,1330	0,76 [0,57; 1,02] p=0,0708

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	32/55 (58,2%)	3,71 [1,97; 7,39]	38/56 (67,9%)	2,00 [1,87; 4,63]	0,66 [0,30; 1,43] p=0,2932	0,86 [0,64; 1,14] p=0,2944	-9,70% [-27,60%; 8,20%] p=0,2888	0,76 [0,47; 1,22] p=0,2559
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6571								
Stadium I	25/39 (64,1%)	1,97 [1,08; 4,67]	25/36 (69,4%)	1,28 [1,02; 1,94]	0,79 [0,30; 2,06] p=0,6263	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6235	-5,30% [-26,60%; 15,90%] p=0,6228	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1060
Stadium II	39/56 (69,6%)	1,97 [1,87; 3,71]	41/60 (68,3%)	2,83 [1,87; 3,75]	1,06 [0,48; 2,34] p=0,8794	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8788	1,30% [-15,50%; 18,10%] p=0,8789	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9464
Stadium III	12/19 (63,2%)	3,06 [0,99; 4,70]	15/18 (83,3%)	1,91 [0,99; 4,67]	0,34 [0,07; 1,62] p=0,1731	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1752	-20,20% [-47,90%; 7,50%] p=0,1533	0,88 [0,41; 1,91] p=0,7493
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4045								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	3,91 [1,02; NA]	0,50 [0,10; 2,46] p=0,4004	0,68 [0,27; 1,70] p=0,4114	-17,00% [-55,00%; 21,10%] p=0,3817	0,52 [0,15; 1,73] p=0,2830
normal	112/184 (60,9%)	2,00 [1,91; 3,02]	124/178 (69,7%)	1,94 [1,87; 2,40]	0,68 [0,44; 1,05] p=0,0795	0,87 [0,75; 1,02] p=0,0800	-8,80% [-18,60%; 1,00%] p=0,0775	0,78 [0,60; 1,00] p=0,0550
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9024								
ja	114/184 (62,0%)	2,00 [1,91; 3,02]	122/171 (71,3%)	1,91 [1,84; 2,40]	0,65 [0,42; 1,02] p=0,0615	0,87 [0,75; 1,01] p=0,0613	-9,40% [-19,10%; 0,40%] p=0,0592	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0268

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	2/11 (18,2%)	7,98 [3,71; 12,26]	10/22 (45,5%)	2,66 [1,94; 4,99]	0,27 [0,05; 1,53] p=0,1306	0,40 [0,10; 1,52] p=0,1784	-27,30% [-58,10%; 3,60%] p=0,0833	0,47 [0,10; 2,20] p=0,3354
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3507								
anomal	30/51 (58,8%)	1,97 [1,28; 4,70]	40/55 (72,7%)	1,91 [1,05; 2,83]	0,54 [0,24; 1,21] p=0,1328	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1388	-13,90% [-31,80%; 4,00%] p=0,1282	0,67 [0,42; 1,08] p=0,1042
normal	25/44 (56,8%)	2,00 [1,08; 9,33]	34/52 (65,4%)	2,89 [1,94; 4,63]	0,70 [0,30; 1,59] p=0,3927	0,87 [0,63; 1,20] p=0,3967	-8,60% [-28,10%; 11,00%] p=0,3899	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8016
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2363								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,94 [1,84; NA]	12/19 (63,2%)	1,94 [0,99; 2,89]	0,66 [0,17; 2,49] p=0,5405	0,84 [0,48; 1,47] p=0,5402	-10,20% [-42,40%; 21,90%] p=0,5333	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1085
Standardrisiko	83/138 (60,1%)	1,97 [1,91; 2,86]	102/147 (69,4%)	1,97 [1,87; 2,83]	0,67 [0,41; 1,09] p=0,1029	0,87 [0,73; 1,03] p=0,1056	-9,20% [-20,30%; 1,80%] p=0,1013	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1776
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0906								
ECOG-PS 0	63/90 (70,0%)	1,97 [1,12; 2,17]	48/71 (67,6%)	1,94 [1,84; 2,86]	1,12 [0,57; 2,19] p=0,7452	1,03 [0,84; 1,28] p=0,7456	2,40% [-12,00%; 16,80%] p=0,7450	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8224
ECOG-PS >=1	53/105 (50,5%)	3,02 [1,91; 5,82]	84/122 (68,9%)	1,97 [1,41; 2,83]	0,46 [0,27; 0,79] p=0,0049	0,73 [0,59; 0,92] p=0,0066	-18,40% [-31,00%; -5,80%] p=0,0043	0,61 [0,43; 0,87] p=0,0056
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	NA [7,82; NA]	80/193 (41,5%)	8,21 [4,67; NA]	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2682	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2761	-5,50% [-15,40%; 4,40%] p=0,2735	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0757
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1407								
männlich	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	48/117 (41,0%)	10,91 [4,14; NA]	0,58 [0,33; 1,01] p=0,0536	0,70 [0,48; 1,01] p=0,0572	-12,30% [-24,70%; 0,00%] p=0,0503	0,59 [0,38; 0,94] p=0,0246
weiblich	39/87 (44,8%)	7,82 [3,78; NA]	32/76 (42,1%)	6,50 [3,75; NA]	1,12 [0,60; 2,08] p=0,7274	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7271	2,70% [-12,50%; 18,00%] p=0,7263	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8358
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9703								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	10,25 [4,63; NA]	44/97 (45,4%)	4,99 [2,83; NA]	0,86 [0,49; 1,50] p=0,5951	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5939	-3,70% [-17,30%; 9,90%] p=0,5941	0,74 [0,48; 1,12] p=0,1487
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	NA [9,27; NA]	36/96 (37,5%)	10,91 [6,50; NA]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2104	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2139	-8,80% [-22,30%; 4,80%] p=0,2056	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2213
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2207								
weiß	54/151 (35,8%)	NA [7,66; NA]	61/143 (42,7%)	6,70 [3,75; NA]	0,75 [0,47; 1,20] p=0,2267	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2269	-6,90% [-18,00%; 4,20%] p=0,2251	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0584
asiatisch	14/30 (46,7%)	9,43 [1,91; NA]	12/34 (35,3%)	10,91 [7,39; NA]	1,60 [0,59; 4,38] p=0,3591	1,32 [0,73; 2,40] p=0,3572	11,40% [-12,60%; 35,40%] p=0,3533	1,37 [0,63; 2,96] p=0,4304

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,83; NA]	7/16 (43,8%)	NA [1,02; NA]	0,21 [0,04; 1,29] p=0,0841	0,33 [0,08; 1,32] p=0,1167	-29,50% [-59,90%; 1,00%] p=0,0578	0,39 [0,08; 1,88] p=0,2396
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9011								
<=65 kg	21/62 (33,9%)	NA [7,42; NA]	32/74 (43,2%)	7,39 [3,75; NA]	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2661	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2709	-9,40% [-25,70%; 6,90%] p=0,2602	0,70 [0,41; 1,22] p=0,2132
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	NA [4,89; NA]	32/74 (43,2%)	6,50 [1,94; NA]	0,79 [0,42; 1,46] p=0,4499	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4469	-5,70% [-20,60%; 9,10%] p=0,4491	0,72 [0,45; 1,16] p=0,1746
>85 kg	13/37 (35,1%)	NA [3,71; NA]	16/45 (35,6%)	NA [3,38; NA]	0,98 [0,40; 2,44] p=0,9686	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9684	-0,40% [-21,20%; 20,40%] p=0,9684	0,91 [0,44; 1,89] p=0,7969
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1853								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [4,63; NA]	19/43 (44,2%)	11,11 [2,40; NA]	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5728	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708	-5,90% [-26,20%; 14,40%] p=0,5703	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3152
Mayo-Stadium II	33/76 (43,4%)	7,42 [3,55; NA]	34/80 (42,5%)	7,49 [3,52; NA]	1,04 [0,55; 1,96] p=0,9078	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9075	0,90% [-14,60%; 16,50%] p=0,9075	1,04 [0,64; 1,67] p=0,8823
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	19/72 (26,4%)	NA [9,43; NA]	27/70 (38,6%)	8,21 [3,68; NA]	0,57 [0,28; 1,16] p=0,1222	0,68 [0,42; 1,11] p=0,1259	-12,20% [-27,50%; 3,10%] p=0,1183	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0250
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1286								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	55/147 (37,4%)	NA [7,39; NA]	57/146 (39,0%)	10,91 [4,83; NA]	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7749	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7746	-1,60% [-12,80%; 9,50%] p=0,7745	0,87 [0,60; 1,26] p=0,4687
Liste B	15/48 (31,3%)	NA [4,73; NA]	23/47 (48,9%)	6,50 [1,91; NA]	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0801	0,64 [0,38; 1,06] p=0,0855	-17,70% [-37,10%; 1,70%] p=0,0739	0,50 [0,26; 0,96] p=0,0376
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0467								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	10,25 [4,43; NA]	19/62 (30,6%)	NA [6,70; NA]	1,29 [0,62; 2,67] p=0,5007	1,18 [0,73; 1,93] p=0,5013	5,60% [-10,50%; 21,70%] p=0,4973	1,24 [0,68; 2,24] p=0,4892
>=60 ml/min	45/126 (35,7%)	NA [7,66; NA]	61/131 (46,6%)	6,50 [3,29; 12,91]	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0779	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0805	-10,90% [-22,80%; 1,10%] p=0,0753	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0106
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2957								
ja	48/140 (34,3%)	NA [7,66; NA]	58/137 (42,3%)	6,70 [3,75; NA]	0,71 [0,44; 1,16] p=0,1689	0,81 [0,60; 1,09] p=0,1701	-8,10% [-19,50%; 3,40%] p=0,1669	0,67 [0,46; 0,98] p=0,0404
nein	22/55 (40,0%)	NA [4,60; NA]	22/56 (39,3%)	NA [4,14; NA]	1,03 [0,48; 2,21] p=0,9390	1,02 [0,64; 1,61] p=0,9387	0,70% [-17,50%; 18,90%] p=0,9387	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9557
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4231								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [3,55; NA]	18/36 (50,0%)	3,75 [1,87; 11,11]	0,56 [0,22; 1,41] p=0,2204	0,72 [0,42; 1,22] p=0,2218	-14,10% [-36,30%; 8,10%] p=0,2134	0,50 [0,25; 1,01] p=0,0529

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	25/56 (44,6%)	10,25 [3,71; NA]	26/60 (43,3%)	8,21 [3,38; NA]	1,05 [0,51; 2,20] p=0,8876	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8871	1,30% [-16,80%; 19,40%] p=0,8871	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6855
Stadium III	6/19 (31,6%)	9,13 [3,98; NA]	6/18 (33,3%)	NA [1,08; NA]	0,92 [0,23; 3,66] p=0,9105	0,95 [0,37; 2,40] p=0,9093	-1,80% [-31,90%; 28,40%] p=0,9093	1,01 [0,33; 3,14] p=0,9860
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7756								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	5,82 [2,79; NA]	0,86 [0,17; 4,27] p=0,8535	0,91 [0,34; 2,46] p=0,8515	-3,60% [-41,40%; 34,10%] p=0,8501	0,48 [0,13; 1,77] p=0,2697
normal	66/184 (35,9%)	NA [7,39; NA]	74/178 (41,6%)	8,21 [4,14; NA]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2660	0,86 [0,67; 1,12] p=0,2662	-5,70% [-15,70%; 4,30%] p=0,2647	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1154
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6354								
ja	68/184 (37,0%)	NA [7,82; NA]	72/171 (42,1%)	10,91 [4,83; NA]	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3220	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3215	-5,10% [-15,30%; 5,00%] p=0,3210	0,77 [0,55; 1,08] p=0,1270
nein	2/11 (18,2%)	4,60 [1,02; 4,60]	8/22 (36,4%)	3,68 [1,05; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	1,16 [0,24; 5,69] p=0,8533f
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1640								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [10,25; NA]	23/55 (41,8%)	7,39 [3,52; NA]	0,53 [0,23; 1,19] p=0,1228	0,66 [0,38; 1,13] p=0,1296	-14,40% [-32,30%; 3,50%] p=0,1154	0,53 [0,27; 1,04] p=0,0650

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	17/44 (38,6%)	NA [3,71; NA]	20/52 (38,5%)	12,91 [4,14; NA]	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9861	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9860	0,20% [-19,40%; 19,70%] p=0,9860	1,05 [0,55; 2,00] p=0,8882
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6221								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [3,71; NA]	7/19 (36,8%)	3,81 [1,87; NA]	0,71 [0,18; 2,89] p=0,6416	0,80 [0,31; 2,05] p=0,6396	-7,40% [-38,10%; 23,20%] p=0,6347	0,55 [0,17; 1,74] p=0,3083
Standardrisiko	47/138 (34,1%)	NA [9,27; NA]	61/147 (41,5%)	8,21 [4,83; NA]	0,73 [0,45; 1,18] p=0,1966	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1987	-7,40% [-18,70%; 3,80%] p=0,1939	0,72 [0,49; 1,06] p=0,0946
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9959								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	NA [4,73; NA]	33/71 (46,5%)	6,70 [2,89; NA]	0,80 [0,43; 1,51] p=0,4965	0,89 [0,62; 1,26] p=0,4936	-5,40% [-20,80%; 10,10%] p=0,4952	0,74 [0,46; 1,18] p=0,2017
ECOG-PS >=1	33/105 (31,4%)	NA [7,66; NA]	47/122 (38,5%)	10,91 [4,63; NA]	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2655	0,82 [0,57; 1,17] p=0,2686	-7,10% [-19,50%; 5,30%] p=0,2615	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1954
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,14 [2,83; 6,54]	103/193 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7219	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7207	1,80% [-8,10%; 11,70%] p=0,7207	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9261

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1882								
männlich	63/108 (58,3%)	3,52 [2,00; 5,58]	61/117 (52,1%)	3,81 [2,83; 4,99]	1,28 [0,76; 2,18] p=0,3516	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3503	6,20% [-6,80%; 19,20%] p=0,3493	1,16 [0,81; 1,64] p=0,4235
weiblich	44/87 (50,6%)	5,78 [3,71; 12,26]	42/76 (55,3%)	3,75 [2,83; 6,37]	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5510	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5490	-4,70% [-20,00%; 10,70%] p=0,5492	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2601
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3650								
<65 Jahre	58/108 (53,7%)	6,28 [3,52; 13,14]	48/97 (49,5%)	3,91 [2,86; 10,38]	1,18 [0,68; 2,05] p=0,5471	1,08 [0,83; 1,42] p=0,5475	4,20% [-9,50%; 17,90%] p=0,5458	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5607
>=65 Jahre	49/87 (56,3%)	2,79 [1,91; 4,70]	55/96 (57,3%)	3,29 [2,83; 4,76]	0,96 [0,54; 1,73] p=0,8951	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8948	-1,00% [-15,30%; 13,40%] p=0,8948	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4892
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6497								
weiß	85/151 (56,3%)	4,67 [2,86; 7,49]	79/143 (55,2%)	3,52 [2,83; 4,67]	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8569	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8567	1,00% [-10,30%; 12,40%] p=0,8567	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4630
asiatisch	18/30 (60,0%)	2,20 [1,15; NA]	18/34 (52,9%)	4,67 [2,83; 10,91]	1,33 [0,49; 3,60] p=0,5730	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5693	7,10% [-17,20%; 31,30%] p=0,5686	1,32 [0,69; 2,54] p=0,4047
andere	4/14 (28,6%)	4,67 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,84; NA]	0,67 [0,14; 3,11] p=0,6109	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6091	-8,90% [-42,40%; 24,60%] p=0,6015	1,10 [0,31; 3,89] p=0,8877

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3955								
<=65 kg	31/62 (50,0%)	5,62 [2,20; 14,85]	44/74 (59,5%)	3,71 [2,83; 4,70]	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2710	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2764	-9,50% [-26,20%; 7,30%] p=0,2679	0,78 [0,49; 1,23] p=0,2807
>65 kg bis 85 kg	55/96 (57,3%)	3,75 [2,00; 7,42]	36/74 (48,6%)	4,14 [2,79; 11,34]	1,42 [0,77; 2,60] p=0,2640	1,18 [0,88; 1,57] p=0,2705	8,60% [-6,40%; 23,70%] p=0,2615	1,18 [0,78; 1,80] p=0,4336
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,70 [1,91; 13,96]	23/45 (51,1%)	3,38 [1,97; NA]	1,25 [0,52; 3,01] p=0,6121	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6085	5,60% [-16,00%; 27,30%] p=0,6090	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9391
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6060								
Mayo-Stadium I	26/47 (55,3%)	7,42 [1,87; 13,96]	26/43 (60,5%)	2,86 [1,94; 5,16]	0,81 [0,35; 1,87] p=0,6235	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6211	-5,10% [-25,50%; 15,20%] p=0,6208	0,79 [0,45; 1,36] p=0,3906
Mayo-Stadium II	42/76 (55,3%)	3,94 [2,00; 9,33]	47/80 (58,8%)	3,81 [2,86; 6,37]	0,87 [0,46; 1,64] p=0,6611	0,94 [0,72; 1,24] p=0,6607	-3,50% [-19,00%; 12,00%] p=0,6600	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9666
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	3,75 [2,10; 5,78]	30/70 (42,9%)	4,67 [2,79; 10,91]	1,58 [0,81; 3,06] p=0,1792	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1820	11,30% [-5,00%; 27,60%] p=0,1748	1,15 [0,71; 1,85] p=0,5714
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2936								
Liste A	83/147 (56,5%)	3,75 [2,10; 5,58]	78/146 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6019	1,06 [0,86; 1,30] p=0,6015	3,00% [-8,40%; 14,40%] p=0,6011	1,06 [0,78; 1,45] p=0,6891

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	24/48 (50,0%)	7,42 [2,96; NA]	25/47 (53,2%)	3,71 [1,94; NA]	0,88 [0,39; 1,97] p=0,7569	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7557	-3,20% [-23,30%; 16,90%] p=0,7555	0,74 [0,41; 1,31] p=0,2976
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8606								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,94 [1,91; 12,26]	31/62 (50,0%)	3,38 [2,83; 12,71]	0,92 [0,46; 1,82] p=0,8045	0,96 [0,67; 1,36] p=0,8036	-2,20% [-19,30%; 15,00%] p=0,8037	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8966
>=60 ml/min	74/126 (58,7%)	4,14 [2,83; 7,49]	72/131 (55,0%)	3,81 [2,83; 4,99]	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5429	1,07 [0,86; 1,32] p=0,5421	3,80% [-8,30%; 15,90%] p=0,5417	0,95 [0,69; 1,32] p=0,7720
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7751								
ja	77/140 (55,0%)	3,78 [2,17; 5,62]	73/137 (53,3%)	3,71 [2,83; 4,67]	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7749	1,03 [0,83; 1,28] p=0,7746	1,70% [-10,00%; 13,50%] p=0,7745	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8043
nein	30/55 (54,5%)	7,42 [2,69; 13,14]	30/56 (53,6%)	4,76 [2,83; 12,71]	1,04 [0,49; 2,19] p=0,9184	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9180	1,00% [-17,60%; 19,50%] p=0,9180	1,02 [0,61; 1,69] p=0,9482
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,70 [2,86; NA]	19/36 (52,8%)	3,81 [1,91; 11,34]	0,94 [0,38; 2,33] p=0,8976	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8969	-1,50% [-24,10%; 21,10%] p=0,8969	0,66 [0,35; 1,26] p=0,2108
Stadium II	41/56 (73,2%)	2,74 [1,22; 4,73]	31/60 (51,7%)	4,76 [3,22; 11,53]	2,56 [1,17; 5,57] p=0,0173	1,42 [1,06; 1,90] p=0,0191	21,50% [4,40%; 38,70%] p=0,0138	1,58 [0,99; 2,53] p=0,0565

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	8/19 (42,1%)	7,92 [1,02; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,84; 4,67]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,57 [0,23; 1,40] p=0,2203
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4265								
anomal	7/11 (63,6%)	3,29 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	3,91 [1,87; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,52 [0,50; 4,60] p=0,4582
normal	100/184 (54,3%)	4,67 [2,86; 6,54]	97/178 (54,5%)	3,75 [2,86; 4,76]	0,99 [0,66; 1,50] p=0,9777	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9777	-0,10% [-10,40%; 10,10%] p=0,9777	0,94 [0,71; 1,25] p=0,6784
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9657								
ja	105/184 (57,1%)	3,98 [2,83; 6,54]	94/171 (55,0%)	3,75 [2,83; 4,86]	1,09 [0,72; 1,66] p=0,6916	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6915	2,10% [-8,20%; 12,40%] p=0,6911	0,98 [0,74; 1,30] p=0,9059
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	9/22 (40,9%)	3,81 [2,23; 4,99]	0,32 [0,06; 1,85] p=0,1986	0,44 [0,12; 1,72] p=0,2392	-22,70% [-53,40%; 8,00%] p=0,1466	0,76 [0,16; 3,67] p=0,7310
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5377								
anomal	31/51 (60,8%)	4,67 [1,91; 7,92]	24/55 (43,6%)	8,51 [2,83; NA]	2,00 [0,92; 4,34] p=0,0789	1,39 [0,96; 2,02] p=0,0812	17,10% [-1,60%; 35,90%] p=0,0730	1,46 [0,86; 2,49] p=0,1647
normal	22/44 (50,0%)	2,96 [1,87; NA]	26/52 (50,0%)	4,99 [3,71; 11,34]	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-20,10%; 20,10%] p=1,0000	1,17 [0,66; 2,06] p=0,5994

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0746								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	11,14 [2,17; NA]	11/19 (57,9%)	1,97 [1,87; 4,76]	0,82 [0,22; 3,06] p=0,7684	0,91 [0,51; 1,65] p=0,7663	-5,00% [-37,40%; 27,50%] p=0,7651	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0264
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	3,94 [2,20; 7,49]	78/147 (53,1%)	3,81 [2,86; 4,99]	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9781	1,00 [0,80; 1,24] p=0,9781	-0,20% [-11,80%; 11,40%] p=0,9781	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9725
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2937								
ECOG-PS 0	54/90 (60,0%)	3,71 [1,97; 6,54]	36/71 (50,7%)	3,84 [2,83; 12,71]	1,46 [0,78; 2,73] p=0,2397	1,18 [0,89; 1,57] p=0,2465	9,30% [-6,10%; 24,70%] p=0,2373	1,15 [0,76; 1,76] p=0,5100
ECOG-PS >=1	53/105 (50,5%)	4,70 [2,83; 11,14]	67/122 (54,9%)	3,75 [2,83; 4,76]	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5048	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5059	-4,40% [-17,50%; 8,60%] p=0,5036	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3408
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; -5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1387								
männlich	44/108 (40,7%)	11,14 [4,04; NA]	60/117 (51,3%)	4,11 [2,76; 9,36]	0,65 [0,39; 1,11] p=0,1139	0,79 [0,60; 1,06] p=0,1173	-10,50% [-23,50%; 2,40%] p=0,1108	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0817

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	27/87 (31,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	39/76 (51,3%)	3,71 [2,33; 6,37]	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0087	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0099	-20,30% [-35,10%; -5,40%] p=0,0075	0,44 [0,27; 0,72] p=0,0013
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8969								
<65 Jahre	36/108 (33,3%)	NA [12,98; NA]	43/97 (44,3%)	5,82 [3,75; NA]	0,63 [0,36; 1,11] p=0,1071	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1080	-11,00% [-24,30%; 2,30%] p=0,1050	0,60 [0,39; 0,94] p=0,0243
>=65 Jahre	35/87 (40,2%)	11,14 [2,92; 21,26]	56/96 (58,3%)	2,76 [1,91; 3,81]	0,48 [0,27; 0,87] p=0,0147	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0176	-18,10% [-32,40%; -3,80%] p=0,0129	0,60 [0,39; 0,92] p=0,0187
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3695								
weiß	57/151 (37,7%)	NA [7,82; NA]	74/143 (51,7%)	3,81 [2,83; 4,99]	0,56 [0,35; 0,90] p=0,0160	0,73 [0,56; 0,94] p=0,0169	-14,00% [-25,30%; -2,70%] p=0,0148	0,60 [0,42; 0,85] p=0,0040
asiatisch	11/30 (36,7%)	21,26 [5,65; 21,26]	20/34 (58,8%)	1,91 [1,22; 6,37]	0,41 [0,15; 1,11] p=0,0791	0,62 [0,36; 1,08] p=0,0909	-22,20% [-46,10%; 1,70%] p=0,0692	0,38 [0,18; 0,81] p=0,0125
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,92; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,08; NA]	0,60 [0,11; 3,15] p=0,5507	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5505	-9,80% [-41,10%; 21,40%] p=0,5382	1,07 [0,26; 4,51] p=0,9210
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0410								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	41/74 (55,4%)	2,83 [1,91; 5,82]	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0021	0,52 [0,34; 0,81] p=0,0040	-26,40% [-42,40%; -10,40%] p=0,0012	0,36 [0,20; 0,64] p=0,0005

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	9,66 [2,83; NA]	32/74 (43,2%)	4,67 [2,83; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7333
>85 kg	13/37 (35,1%)	NA [3,81; NA]	26/45 (57,8%)	3,38 [1,97; 11,63]	0,40 [0,16; 0,97] p=0,0423	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0531	-22,60% [-43,70%; -1,60%] p=0,0354	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0208
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3743								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	12,98 [4,04; NA]	21/43 (48,8%)	4,70 [2,00; NA]	0,71 [0,31; 1,64] p=0,4250	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4232	-8,40% [-28,90%; 12,10%] p=0,4212	0,72 [0,38; 1,33] p=0,2935
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	NA [5,68; NA]	41/80 (51,2%)	4,21 [2,83; 9,36]	0,56 [0,29; 1,05] p=0,0710	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0753	-14,40% [-29,80%; 1,00%] p=0,0669	0,65 [0,40; 1,05] p=0,0791
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	21,26 [4,80; 21,26]	37/70 (52,9%)	2,76 [1,81; 5,65]	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0192	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0220	-19,50% [-35,50%; -3,50%] p=0,0166	0,45 [0,26; 0,75] p=0,0026
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2066								
Liste A	47/147 (32,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	71/146 (48,6%)	4,11 [2,83; 9,36]	0,50 [0,31; 0,80] p=0,0037	0,66 [0,49; 0,88] p=0,0044	-16,70% [-27,70%; -5,60%] p=0,0032	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0004
Liste B	24/48 (50,0%)	5,65 [1,91; NA]	28/47 (59,6%)	2,79 [1,91; 6,14]	0,68 [0,30; 1,53] p=0,3511	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3509	-9,60% [-29,50%; 10,30%] p=0,3462	0,80 [0,46; 1,38] p=0,4169

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0336								
<60 ml/min	19/69 (27,5%)	21,26 [12,26; 21,26]	35/62 (56,5%)	2,76 [1,84; 3,81]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0008	0,49 [0,31; 0,76] p=0,0014	-28,90% [-45,10%; -12,70%] p=0,0005	0,37 [0,21; 0,67] p=0,0008
>=60 ml/min	52/126 (41,3%)	12,98 [5,68; NA]	64/131 (48,9%)	4,70 [3,71; 9,36]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2228	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2244	-7,60% [-19,70%; 4,50%] p=0,2204	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0743
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1574								
ja	47/140 (33,6%)	21,26 [9,66; 21,26]	71/137 (51,8%)	3,75 [2,76; 5,65]	0,47 [0,29; 0,76] p=0,0022	0,65 [0,49; 0,86] p=0,0027	-18,30% [-29,70%; -6,80%] p=0,0018	0,50 [0,34; 0,73] p=0,0003
nein	24/55 (43,6%)	12,26 [2,89; NA]	28/56 (50,0%)	4,70 [2,83; NA]	0,77 [0,37; 1,63] p=0,5037	0,87 [0,59; 1,30] p=0,5032	-6,40% [-24,90%; 12,20%] p=0,5008	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4733
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1155								
Stadium I	13/39 (33,3%)	NA [5,65; NA]	19/36 (52,8%)	2,76 [1,28; 4,67]	0,45 [0,18; 1,14] p=0,0911	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0958	-19,40% [-41,50%; 2,60%] p=0,0835	0,44 [0,21; 0,89] p=0,0227
Stadium II	24/56 (42,9%)	12,98 [3,61; NA]	29/60 (48,3%)	5,82 [3,38; NA]	0,80 [0,39; 1,67] p=0,5558	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5556	-5,50% [-23,60%; 12,60%] p=0,5533	0,83 [0,48; 1,43] p=0,5010
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [1,02; NA]	14/18 (77,8%)	1,08 [0,99; 2,83]	0,13 [0,03; 0,57] p=0,0054	0,41 [0,20; 0,82] p=0,0124	-46,20% [-74,60%; -17,80%] p=0,0014	0,31 [0,12; 0,82] p=0,0188

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5553								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	0,44 [0,07; 2,89] p=0,3988	0,55 [0,13; 2,31] p=0,4105	-15,20% [-48,10%; 17,80%] p=0,3681	0,30 [0,05; 1,78] p=0,1869
normal	69/184 (37,5%)	21,26 [7,82; 21,26]	94/178 (52,8%)	3,75 [2,76; 4,93]	0,54 [0,35; 0,81] p=0,0035	0,71 [0,56; 0,90] p=0,0039	-15,30% [-25,40%; -5,20%] p=0,0031	0,59 [0,43; 0,81] p=0,0010
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3290								
ja	69/184 (37,5%)	21,26 [9,66; 21,26]	92/171 (53,8%)	3,75 [2,76; 5,82]	0,52 [0,34; 0,79] p=0,0021	0,70 [0,55; 0,88] p=0,0023	-16,30% [-26,50%; -6,10%] p=0,0018	0,57 [0,41; 0,78] p=0,0004
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,87; 12,26]	7/22 (31,8%)	4,93 [2,23; NA]	0,48 [0,08; 2,81] p=0,4142	0,57 [0,14; 2,31] p=0,4317	-13,60% [-43,60%; 16,30%] p=0,3725	0,97 [0,19; 4,87] p=0,9670
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1655								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [12,98; NA]	32/55 (58,2%)	2,83 [1,15; 5,82]	0,30 [0,13; 0,67] p=0,0030	0,51 [0,31; 0,82] p=0,0054	-28,80% [-46,80%; -10,70%] p=0,0018	0,37 [0,20; 0,68] p=0,0015
normal	19/44 (43,2%)	21,26 [1,91; 21,26]	30/52 (57,7%)	2,89 [1,97; 4,99]	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1586	0,75 [0,50; 1,13] p=0,1673	-14,50% [-34,40%; 5,40%] p=0,1522	0,70 [0,39; 1,25] p=0,2274
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: p=0,6147								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,84; NA]	9/19 (47,4%)	2,89 [0,99; NA]	0,61 [0,16; 2,32] p=0,4695	0,74 [0,34; 1,66] p=0,4706	-12,10% [-44,00%; 19,90%] p=0,4587	0,42 [0,14; 1,28] p=0,1271

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	54/138 (39,1%)	21,26 [5,72; 21,26]	77/147 (52,4%)	3,78 [2,76; 5,82]	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0251	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0273	-13,30% [-24,70%; -1,80%] p=0,0235	0,63 [0,45; 0,90] p=0,0110
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4818								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	21,26 [4,80; 21,26]	36/71 (50,7%)	3,75 [2,76; 11,63]	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2262	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2229	-9,60% [-25,00%; 5,90%] p=0,2235	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0845
ECOG-PS >=1	34/105 (32,4%)	NA [9,13; NA]	63/122 (51,6%)	3,78 [2,40; 5,65]	0,45 [0,26; 0,77] p=0,0035	0,63 [0,45; 0,87] p=0,0049	-19,30% [-31,90%; -6,70%] p=0,0027	0,52 [0,34; 0,79] p=0,0021
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/195 (48,2%)	4,60 [2,86; 17,58]	94/193 (48,7%)	3,84 [2,89; 6,50]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9541	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9550	-0,30% [-10,50%; 9,90%] p=0,9551	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9337
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8473								
männlich	53/108 (49,1%)	2,89 [1,91; NA]	58/117 (49,6%)	3,78 [2,73; 11,56]	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9406	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9404	-0,50% [-13,60%; 12,60%] p=0,9404	1,03 [0,71; 1,49] p=0,8888
weiblich	41/87 (47,1%)	4,67 [3,71; NA]	36/76 (47,4%)	4,89 [3,38; NA]	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9754	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9754	-0,20% [-15,60%; 15,10%] p=0,9754	0,96 [0,61; 1,51] p=0,8678

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9238								
<65 Jahre	53/108 (49,1%)	4,67 [2,86; NA]	44/97 (45,4%)	3,81 [2,73; NA]	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5959	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5960	3,70% [-10,00%; 17,40%] p=0,5946	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9287
>=65 Jahre	41/87 (47,1%)	3,75 [2,00; NA]	50/96 (52,1%)	4,67 [2,86; 8,21]	0,82 [0,46; 1,47] p=0,5042	0,91 [0,67; 1,21] p=0,5047	-5,00% [-19,40%; 9,50%] p=0,5025	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9964
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1329								
weiß	70/151 (46,4%)	4,70 [3,48; NA]	73/143 (51,0%)	3,81 [2,86; 6,37]	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4220	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4213	-4,70% [-16,10%; 6,70%] p=0,4207	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3289
asiatisch	20/30 (66,7%)	2,00 [1,22; 4,67]	14/34 (41,2%)	8,21 [1,91; NA]	2,86 [1,03; 7,93] p=0,0431	1,62 [1,01; 2,60] p=0,0467	25,50% [1,90%; 49,10%] p=0,0345	1,85 [0,93; 3,67] p=0,0786
andere	4/14 (28,6%)	4,67 [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	6,50 [1,02; NA]	0,51 [0,11; 2,36] p=0,3974	0,65 [0,24; 1,77] p=0,4024	-15,20% [-49,10%; 18,70%] p=0,3805	0,94 [0,27; 3,20] p=0,9147
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5619								
<=65 kg	27/62 (43,5%)	4,67 [2,17; NA]	37/74 (50,0%)	4,67 [2,83; 9,72]	0,77 [0,39; 1,52] p=0,4545	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4565	-6,50% [-23,20%; 10,30%] p=0,4515	0,88 [0,54; 1,45] p=0,6142
>65 kg bis 85 kg	51/96 (53,1%)	3,48 [2,76; 4,73]	33/74 (44,6%)	3,84 [2,73; NA]	1,41 [0,77; 2,59] p=0,2715	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2775	8,50% [-6,60%; 23,60%] p=0,2681	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4901

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	16/37 (43,2%)	17,58 [1,28; 17,58]	24/45 (53,3%)	2,89 [1,94; NA]	0,67 [0,28; 1,60] p=0,3660	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3708	-10,10% [-31,70%; 11,50%] p=0,3603	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4579
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6341								
Mayo-Stadium I	21/47 (44,7%)	17,58 [2,07; 17,58]	22/43 (51,2%)	3,29 [1,94; NA]	0,77 [0,34; 1,77] p=0,5409	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5386	-6,50% [-27,10%; 14,10%] p=0,5378	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3330
Mayo-Stadium II	35/76 (46,1%)	4,60 [2,83; NA]	39/80 (48,8%)	4,89 [2,89; NA]	0,90 [0,48; 1,68] p=0,7368	0,94 [0,68; 1,32] p=0,7362	-2,70% [-18,40%; 13,00%] p=0,7358	1,03 [0,65; 1,63] p=0,8951
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	38/72 (52,8%)	3,48 [1,91; 4,93]	33/70 (47,1%)	3,81 [1,91; 8,21]	1,25 [0,65; 2,42] p=0,5035	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5032	5,60% [-10,80%; 22,10%] p=0,5013	1,09 [0,68; 1,73] p=0,7291
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0270								
Liste A	75/147 (51,0%)	3,71 [2,76; 4,86]	66/146 (45,2%)	4,01 [2,89; NA]	1,26 [0,80; 2,00] p=0,3201	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3204	5,80% [-5,60%; 17,20%] p=0,3184	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2838
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,84; NA]	28/47 (59,6%)	3,75 [1,81; 6,50]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0526	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0573	-20,00% [-39,70%; -0,30%] p=0,0467	0,55 [0,31; 0,99] p=0,0454
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8795								
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	3,48 [1,91; 4,93]	35/62 (56,5%)	3,29 [1,97; 6,37]	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4132	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4111	-7,20% [-24,20%; 9,90%] p=0,4100	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8580

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	60/126 (47,6%)	4,70 [2,89; NA]	59/131 (45,0%)	4,89 [3,09; NA]	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6789	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6783	2,60% [-9,60%; 14,80%] p=0,6782	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9946
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7362								
ja	69/140 (49,3%)	4,14 [2,83; 4,93]	66/137 (48,2%)	3,81 [2,89; 8,21]	1,04 [0,65; 1,68] p=0,8536	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8534	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8533	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9191
nein	25/55 (45,5%)	17,58 [2,07; NA]	28/56 (50,0%)	6,50 [2,10; NA]	0,83 [0,40; 1,76] p=0,6332	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6323	-4,50% [-23,10%; 14,00%] p=0,6313	0,90 [0,53; 1,55] p=0,7070
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9876								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,93 [2,86; NA]	16/36 (44,4%)	4,60 [1,94; NA]	1,32 [0,53; 3,27] p=0,5564	1,15 [0,72; 1,86] p=0,5560	6,80% [-15,70%; 29,40%] p=0,5527	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6092
Stadium II	29/56 (51,8%)	3,75 [1,91; NA]	33/60 (55,0%)	3,75 [1,91; 8,21]	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7299	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7292	-3,20% [-21,40%; 14,90%] p=0,7286	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6673
Stadium III	8/19 (42,1%)	3,48 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	2,86 [1,08; NA]	0,46 [0,12; 1,72] p=0,2541	0,69 [0,36; 1,31] p=0,2564	-19,00% [-50,60%; 12,60%] p=0,2388	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9857
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6510								
anomal	6/11 (54,5%)	3,63 [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,08; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,28 [0,39; 4,20] p=0,6864

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	88/184 (47,8%)	4,67 [2,86; NA]	89/178 (50,0%)	3,81 [2,89; 6,50]	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6795	0,96 [0,78; 1,18] p=0,6791	-2,20% [-12,50%; 8,10%] p=0,6791	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8168
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6477								
ja	93/184 (50,5%)	4,60 [2,86; 17,58]	85/171 (49,7%)	4,60 [2,86; 9,72]	1,03 [0,68; 1,57] p=0,8751	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8750	0,80% [-9,60%; 11,20%] p=0,8749	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9744
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,95; NA]	9/22 (40,9%)	2,89 [2,14; 4,99]	0,14 [0,02; 1,34] p=0,0649	0,22 [0,03; 1,54] p=0,1276	-31,80% [-58,50%; -5,20%] p=0,0193	0,47 [0,06; 3,71] p=0,4726
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4674								
anomal	29/51 (56,9%)	2,83 [1,91; 5,65]	26/55 (47,3%)	3,75 [2,14; NA]	1,47 [0,68; 3,16] p=0,3258	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3246	9,60% [-9,40%; 28,50%] p=0,3211	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3841
normal	24/44 (54,5%)	2,17 [1,08; NA]	23/52 (44,2%)	6,50 [3,75; NA]	1,51 [0,68; 3,39] p=0,3163	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3131	10,30% [-9,70%; 30,30%] p=0,3113	1,65 [0,93; 2,92] p=0,0875
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0491								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,86; NA]	10/19 (52,6%)	2,89 [1,45; NA]	0,38 [0,10; 1,49] p=0,1642	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1802	-23,20% [-54,40%; 8,00%] p=0,1446	0,41 [0,14; 1,19] p=0,1016
Standardrisiko	74/138 (53,6%)	3,09 [2,17; 4,70]	70/147 (47,6%)	4,67 [3,29; 11,56]	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3118	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3112	6,00% [-5,60%; 17,60%] p=0,3101	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2396

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7855								
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	4,60 [2,17; NA]	32/71 (45,1%)	6,50 [2,10; NA]	1,17 [0,63; 2,18] p=0,6310	1,08 [0,78; 1,51] p=0,6317	3,80% [-11,70%; 19,30%] p=0,6295	1,04 [0,66; 1,64] p=0,8721
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	4,67 [2,83; NA]	62/122 (50,8%)	3,81 [2,86; 6,37]	0,88 [0,52; 1,48] p=0,6313	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6316	-3,20% [-16,20%; 9,80%] p=0,6304	0,95 [0,66; 1,39] p=0,8041
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	6,50 [4,14; NA]	96/193 (49,7%)	4,99 [3,71; 6,47]	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2932	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2956	-5,30% [-15,30%; 4,60%] p=0,2932	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3482
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0210								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [4,70; NA]	62/117 (53,0%)	4,86 [2,86; 6,44]	0,52 [0,31; 0,89] p=0,0166	0,70 [0,52; 0,94] p=0,0190	-16,00% [-28,80%; -3,10%] p=0,0148	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0101
weiblich	46/87 (52,9%)	4,67 [1,97; 12,26]	34/76 (44,7%)	5,82 [2,92; NA]	1,39 [0,75; 2,57] p=0,3014	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3046	8,10% [-7,20%; 23,50%] p=0,2982	1,21 [0,78; 1,88] p=0,4014
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3778								
<65 Jahre	44/108 (40,7%)	NA [4,47; NA]	45/97 (46,4%)	5,82 [2,86; 15,84]	0,79 [0,46; 1,38] p=0,4162	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4149	-5,70% [-19,20%; 7,90%] p=0,4147	0,74 [0,49; 1,13] p=0,1632

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	42/87 (48,3%)	5,91 [2,89; 12,26]	51/96 (53,1%)	4,63 [2,92; 6,44]	0,82 [0,46; 1,47] p=0,5134	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5140	-4,80% [-19,30%; 9,60%] p=0,5118	0,94 [0,62; 1,41] p=0,7637
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2421								
weiß	67/151 (44,4%)	9,27 [4,14; NA]	69/143 (48,3%)	6,08 [3,81; 9,04]	0,85 [0,54; 1,35] p=0,5055	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5048	-3,90% [-15,30%; 7,50%] p=0,5045	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3817
asiatisch	14/30 (46,7%)	6,34 [1,91; NA]	21/34 (61,8%)	1,94 [1,15; 3,78]	0,54 [0,20; 1,47] p=0,2296	0,76 [0,47; 1,20] p=0,2375	-15,10% [-39,30%; 9,10%] p=0,2214	0,53 [0,27; 1,05] p=0,0707
andere	5/14 (35,7%)	2,81 [1,05; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,02; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,48 [0,45; 4,88] p=0,5238
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8485								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	4,73 [1,97; NA]	41/74 (55,4%)	3,71 [2,66; 5,36]	0,71 [0,36; 1,39] p=0,3176	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3219	-8,60% [-25,40%; 8,20%] p=0,3142	0,78 [0,48; 1,26] p=0,3074
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	9,27 [3,75; NA]	36/74 (48,6%)	6,31 [2,96; 11,56]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4418	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4383	-5,90% [-21,00%; 9,10%] p=0,4403	0,80 [0,51; 1,26] p=0,3352
>85 kg	16/37 (43,2%)	4,89 [2,37; NA]	19/45 (42,2%)	6,37 [1,97; NA]	1,04 [0,43; 2,51] p=0,9263	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9258	1,00% [-20,50%; 22,50%] p=0,9259	1,02 [0,52; 1,98] p=0,9576

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0140								
Mayo-Stadium I	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	23/43 (53,5%)	4,76 [1,94; NA]	0,30 [0,12; 0,72] p=0,0069	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0099	-28,00% [-47,40%; -8,50%] p=0,0048	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0041
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	4,47 [3,71; 6,11]	41/80 (51,2%)	6,28 [3,71; 11,56]	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7368	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7359	2,70% [-13,00%; 18,40%] p=0,7358	1,20 [0,77; 1,84] p=0,4219
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	5,68 [1,91; NA]	32/70 (45,7%)	3,78 [2,23; NA]	1,00 [0,52; 1,95] p=0,9887	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9886	0,10% [-16,30%; 16,50%] p=0,9886	0,92 [0,57; 1,51] p=0,7504
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9479								
Liste A	65/147 (44,2%)	6,50 [3,94; NA]	69/146 (47,3%)	4,99 [2,96; 11,04]	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6018	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6014	-3,00% [-14,40%; 8,40%] p=0,6010	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2518
Liste B	21/48 (43,8%)	5,68 [2,89; NA]	27/47 (57,4%)	6,08 [2,86; 8,51]	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1842	0,76 [0,51; 1,14] p=0,1867	-13,70% [-33,60%; 6,20%] p=0,1777	0,81 [0,46; 1,43] p=0,4578
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2011								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	4,60 [1,91; NA]	28/62 (45,2%)	5,36 [2,96; NA]	0,99 [0,50; 1,97] p=0,9787	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9786	-0,20% [-17,30%; 16,80%] p=0,9786	1,10 [0,66; 1,83] p=0,7196
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	11,37 [4,67; NA]	68/131 (51,9%)	4,93 [2,92; 8,51]	0,72 [0,44; 1,17] p=0,1861	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1880	-8,30% [-20,40%; 3,90%] p=0,1837	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0547

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1127								
ja	66/140 (47,1%)	4,70 [3,71; 11,37]	65/137 (47,4%)	4,99 [3,06; 9,04]	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9599	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9598	-0,30% [-12,10%; 11,50%] p=0,9598	0,95 [0,67; 1,34] p=0,7648
nein	20/55 (36,4%)	NA [4,73; NA]	31/56 (55,4%)	5,78 [2,79; 11,56]	0,46 [0,21; 0,99] p=0,0457	0,66 [0,43; 1,00] p=0,0506	-19,00% [-37,20%; -0,80%] p=0,0408	0,56 [0,32; 0,98] p=0,0410
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8797								
Stadium I	18/39 (46,2%)	5,91 [2,83; NA]	21/36 (58,3%)	2,92 [1,91; 9,04]	0,61 [0,24; 1,53] p=0,2948	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2937	-12,20% [-34,60%; 10,30%] p=0,2877	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2223
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,61; NA]	27/60 (45,0%)	8,51 [2,79; NA]	0,85 [0,41; 1,78] p=0,6708	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6701	-3,90% [-21,90%; 14,10%] p=0,6690	0,81 [0,46; 1,41] p=0,4470
Stadium III	9/19 (47,4%)	4,60 [1,05; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,02; 5,78]	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1290	0,66 [0,38; 1,14] p=0,1355	-24,90% [-55,40%; 5,70%] p=0,1106	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3350
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0959								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	4,27 [2,76; NA]	0,19 [0,03; 1,22] p=0,0743	0,34 [0,09; 1,30] p=0,1155	-35,20% [-69,20%; -1,10%] p=0,0428	0,23 [0,05; 1,09] p=0,0643
normal	84/184 (45,7%)	5,91 [3,94; NA]	88/178 (49,4%)	4,99 [3,38; 8,51]	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4714	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4710	-3,80% [-14,10%; 6,50%] p=0,4705	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3572

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4721								
ja	84/184 (45,7%)	6,50 [4,14; NA]	90/171 (52,6%)	4,99 [3,06; 6,47]	0,76 [0,50; 1,15] p=0,1893	0,87 [0,70; 1,07] p=0,1890	-7,00% [-17,40%; 3,40%] p=0,1877	0,80 [0,59; 1,07] p=0,1340
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,87; 12,26]	6/22 (27,3%)	3,81 [2,66; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	1,12 [0,21; 5,86] p=0,8921
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1659								
anomal	16/51 (31,4%)	NA [9,27; NA]	30/55 (54,5%)	4,27 [1,91; 9,04]	0,38 [0,17; 0,84] p=0,0167	0,57 [0,36; 0,92] p=0,0217	-23,20% [-41,50%; -4,90%] p=0,0131	0,45 [0,24; 0,82] p=0,0100
normal	19/44 (43,2%)	6,34 [2,10; NA]	28/52 (53,8%)	4,93 [2,76; 11,56]	0,65 [0,29; 1,46] p=0,3002	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3055	-10,70% [-30,60%; 9,30%] p=0,2946	0,82 [0,46; 1,48] p=0,5138
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9755								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [3,75; NA]	7/19 (36,8%)	6,31 [2,86; NA]	0,94 [0,24; 3,65] p=0,9242	0,96 [0,40; 2,29] p=0,9232	-1,50% [-33,00%; 29,90%] p=0,9230	0,72 [0,24; 2,16] p=0,5611
Standardrisiko	57/138 (41,3%)	12,78 [3,75; NA]	77/147 (52,4%)	4,86 [2,79; 6,44]	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0616	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0642	-11,10% [-22,60%; 0,40%] p=0,0594	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0720
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3984								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	NA [4,14; NA]	36/71 (50,7%)	6,37 [2,92; 11,56]	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2262	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2229	-9,60% [-25,00%; 5,90%] p=0,2235	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1503

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS >=1	49/105 (46,7%)	5,68 [3,48; 12,26]	60/122 (49,2%)	4,86 [2,86; 6,31]	0,90 [0,54; 1,52] p=0,7061	0,95 [0,72; 1,25] p=0,7061	-2,50% [-15,50%; 10,50%] p=0,7053	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6987
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/195 (43,6%)	12,26 [3,88; NA]	88/193 (45,6%)	4,86 [3,25; 14,88]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6948	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6946	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6951	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5272
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8226								
männlich	47/108 (43,5%)	13,01 [2,60; 17,61]	53/117 (45,3%)	6,14 [2,92; NA]	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7887	0,96 [0,72; 1,29] p=0,7885	-1,80% [-14,80%; 11,20%] p=0,7882	0,95 [0,65; 1,42] p=0,8195
weiblich	38/87 (43,7%)	12,26 [3,71; NA]	35/76 (46,1%)	4,67 [2,86; NA]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7617	0,95 [0,68; 1,33] p=0,7608	-2,40% [-17,70%; 12,90%] p=0,7610	0,88 [0,56; 1,40] p=0,5950
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4233								
<65 Jahre	48/108 (44,4%)	13,18 [2,86; NA]	39/97 (40,2%)	14,88 [3,32; NA]	1,19 [0,68; 2,07] p=0,5409	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5412	4,20% [-9,30%; 17,80%] p=0,5392	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8036
>=65 Jahre	37/87 (42,5%)	9,13 [1,97; 17,61]	49/96 (51,0%)	3,75 [2,83; 8,51]	0,71 [0,40; 1,27] p=0,2505	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2534	-8,50% [-22,90%; 5,90%] p=0,2472	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3013

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6447								
weiß	68/151 (45,0%)	9,13 [3,88; NA]	61/143 (42,7%)	8,51 [3,29; NA]	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6821	1,06 [0,81; 1,37] p=0,6819	2,40% [-9,00%; 13,70%] p=0,6814	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9470
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [1,22; NA]	18/34 (52,9%)	3,91 [1,94; NA]	0,68 [0,25; 1,82] p=0,4464	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4482	-9,60% [-34,00%; 14,80%] p=0,4405	0,79 [0,39; 1,62] p=0,5217
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	9/16 (56,3%)	3,30 [0,99; NA]	0,31 [0,07; 1,43] p=0,1335	0,51 [0,20; 1,29] p=0,1552	-27,70% [-61,60%; 6,20%] p=0,1098	0,66 [0,20; 2,16] p=0,4954
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	13,18 [4,14; NA]	36/74 (48,6%)	4,86 [2,83; NA]	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1235	0,73 [0,48; 1,10] p=0,1307	-13,20% [-29,60%; 3,30%] p=0,1174	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1728
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	17,61 [3,75; 17,61]	32/74 (43,2%)	4,70 [1,91; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,79 [0,50; 1,27] p=0,3303
>85 kg	23/37 (62,2%)	2,00 [1,02; 4,67]	20/45 (44,4%)	14,88 [2,89; NA]	2,05 [0,85; 4,99] p=0,1121	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1106	17,70% [-3,60%; 39,00%] p=0,1035	1,89 [1,03; 3,45] p=0,0385
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3113								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [2,79; NA]	16/43 (37,2%)	NA [2,83; NA]	1,05 [0,45; 2,46] p=0,9157	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9153	1,10% [-19,00%; 21,10%] p=0,9152	1,00 [0,51; 1,96] p=0,9954

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	13,18 [4,14; NA]	42/80 (52,5%)	4,70 [2,89; 11,56]	0,53 [0,28; 1,00] p=0,0501	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0543	-15,70% [-31,10%; -0,30%] p=0,0464	0,69 [0,43; 1,12] p=0,1324
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	3,75 [1,91; 5,62]	30/70 (42,9%)	3,71 [2,10; NA]	1,58 [0,81; 3,06] p=0,1792	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1820	11,30% [-5,00%; 27,60%] p=0,1748	1,15 [0,71; 1,85] p=0,5802
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3578								
Liste A	65/147 (44,2%)	9,13 [2,86; NA]	62/146 (42,5%)	4,99 [3,12; NA]	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7626	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7623	1,80% [-9,60%; 13,10%] p=0,7622	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9410
Liste B	20/48 (41,7%)	NA [1,08; NA]	26/47 (55,3%)	3,78 [2,83; 8,61]	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1854	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1880	-13,70% [-33,60%; 6,30%] p=0,1790	0,74 [0,41; 1,32] p=0,3067
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0889								
<60 ml/min	26/69 (37,7%)	12,26 [2,92; NA]	33/62 (53,2%)	3,25 [1,91; 4,86]	0,53 [0,27; 1,07] p=0,0753	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0770	-15,50% [-32,40%; 1,30%] p=0,0711	0,62 [0,37; 1,04] p=0,0726
>=60 ml/min	59/126 (46,8%)	5,13 [2,86; NA]	55/131 (42,0%)	8,61 [3,32; NA]	1,22 [0,74; 1,99] p=0,4358	1,11 [0,85; 1,47] p=0,4353	4,80% [-7,30%; 17,00%] p=0,4344	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5907
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2545								
ja	66/140 (47,1%)	4,67 [2,40; 13,18]	62/137 (45,3%)	3,91 [2,92; 14,88]	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7532	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7529	1,90% [-9,90%; 13,60%] p=0,7527	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8662

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	19/55 (34,5%)	NA [3,71; NA]	26/56 (46,4%)	8,61 [2,83; NA]	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2044	0,74 [0,47; 1,18] p=0,2077	-11,90% [-30,00%; 6,20%] p=0,1988	0,69 [0,38; 1,26] p=0,2291
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7401								
Stadium I	17/39 (43,6%)	13,18 [1,97; 13,18]	16/36 (44,4%)	2,86 [1,84; NA]	0,97 [0,39; 2,41] p=0,9410	0,98 [0,59; 1,63] p=0,9406	-0,90% [-23,30%; 21,60%] p=0,9406	0,79 [0,40; 1,58] p=0,5070
Stadium II	28/56 (50,0%)	4,89 [1,91; 17,61]	26/60 (43,3%)	8,51 [3,25; NA]	1,31 [0,63; 2,72] p=0,4739	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4724	6,70% [-11,50%; 24,80%] p=0,4711	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6648
Stadium III	9/19 (47,4%)	1,91 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	3,06 [1,08; NA]	0,57 [0,15; 2,12] p=0,4082	0,78 [0,42; 1,41] p=0,4056	-13,70% [-45,50%; 18,10%] p=0,3970	1,00 [0,41; 2,43] p=0,9965
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7882								
anomal	6/11 (54,5%)	6,90 [1,05; NA]	7/15 (46,7%)	8,61 [0,95; NA]	1,37 [0,29; 6,54] p=0,6971	1,17 [0,54; 2,51] p=0,6890	7,90% [-30,90%; 46,70%] p=0,6904	0,72 [0,24; 2,18] p=0,5654
normal	79/184 (42,9%)	12,26 [3,71; NA]	81/178 (45,5%)	4,86 [3,12; NA]	0,90 [0,59; 1,36] p=0,6229	0,94 [0,75; 1,19] p=0,6225	-2,60% [-12,80%; 7,70%] p=0,6224	0,94 [0,69; 1,28] p=0,7085
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3745								
ja	83/184 (45,1%)	13,01 [3,75; NA]	82/171 (48,0%)	4,70 [3,06; 14,88]	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5918	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5912	-2,80% [-13,20%; 7,50%] p=0,5912	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4895

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	6/22 (27,3%)	4,93 [2,23; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	1,20 [0,23; 6,31] p=0,8320
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7407								
anomal	22/51 (43,1%)	13,01 [1,87; NA]	28/55 (50,9%)	3,12 [1,91; 14,88]	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4254	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4264	-7,80% [-26,70%; 11,20%] p=0,4216	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3444
normal	20/44 (45,5%)	5,62 [1,84; 17,61]	26/52 (50,0%)	3,91 [2,79; NA]	0,83 [0,37; 1,86] p=0,6586	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6585	-4,50% [-24,60%; 15,50%] p=0,6565	0,91 [0,50; 1,64] p=0,7451
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9951								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,91; NA]	6/19 (31,6%)	NA [1,05; NA]	1,52 [0,39; 5,95] p=0,5551	1,30 [0,55; 3,12] p=0,5510	9,60% [-21,80%; 41,00%] p=0,5488	0,95 [0,31; 2,90] p=0,9326
Standardrisiko	61/138 (44,2%)	9,13 [2,86; 17,61]	70/147 (47,6%)	4,67 [3,06; 11,56]	0,87 [0,55; 1,39] p=0,5637	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5638	-3,40% [-15,00%; 8,20%] p=0,5627	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6422
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9578								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	NA [2,00; NA]	32/71 (45,1%)	8,51 [2,83; NA]	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9370	0,99 [0,70; 1,39] p=0,9367	-0,60% [-16,10%; 14,80%] p=0,9368	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8312
ECOG-PS >=1	45/105 (42,9%)	9,13 [2,92; 17,61]	56/122 (45,9%)	4,67 [2,89; NA]	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6461	0,93 [0,70; 1,25] p=0,6463	-3,00% [-16,00%; 9,90%] p=0,6450	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6946

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte								
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	7,46 [4,67; NA]	88/193 (45,6%)	6,24 [3,81; 12,22]	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7523	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7540	-1,60% [-11,60%; 8,40%] p=0,7538	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4537
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8980								
männlich	47/108 (43,5%)	7,46 [3,52; NA]	54/117 (46,2%)	6,24 [3,75; 12,22]	0,90 [0,53; 1,52] p=0,6920	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6917	-2,60% [-15,60%; 10,40%] p=0,6911	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7121
weiblich	39/87 (44,8%)	7,42 [3,84; NA]	34/76 (44,7%)	6,44 [2,89; NA]	1,00 [0,54; 1,86] p=0,9908	1,00 [0,71; 1,41] p=0,9907	0,10% [-15,20%; 15,40%] p=0,9907	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5614
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9906								
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	9,49 [4,67; NA]	41/97 (42,3%)	6,44 [3,78; NA]	1,05 [0,60; 1,83] p=0,8570	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8568	1,30% [-12,30%; 14,80%] p=0,8566	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6344
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	4,96 [2,86; NA]	47/96 (49,0%)	4,67 [2,86; 12,22]	0,85 [0,47; 1,52] p=0,5771	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5772	-4,10% [-18,60%; 10,30%] p=0,5756	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7581
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7161								
weiß	66/151 (43,7%)	7,85 [4,67; NA]	60/143 (42,0%)	7,46 [4,14; NA]	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7622	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7619	1,80% [-9,60%; 13,10%] p=0,7617	0,97 [0,69; 1,38] p=0,8796

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	15/30 (50,0%)	5,58 [1,94; NA]	19/34 (55,9%)	3,78 [1,94; 8,21]	0,79 [0,29; 2,11] p=0,6406	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6400	-5,90% [-30,40%; 18,60%] p=0,6375	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3583
andere	5/14 (35,7%)	2,79 [0,99; NA]	9/16 (56,3%)	3,84 [1,05; NA]	0,43 [0,10; 1,89] p=0,2688	0,64 [0,28; 1,45] p=0,2805	-20,50% [-55,50%; 14,40%] p=0,2493	1,13 [0,37; 3,40] p=0,8341
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6301								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	4,76 [2,86; NA]	36/74 (48,6%)	6,28 [3,78; 12,22]	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9758	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9758	-0,30% [-17,10%; 16,60%] p=0,9758	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7408
>65 kg bis 85 kg	37/96 (38,5%)	17,61 [4,96; NA]	26/74 (35,1%)	8,51 [3,84; NA]	1,16 [0,62; 2,17] p=0,6494	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6499	3,40% [-11,20%; 18,00%] p=0,6474	0,99 [0,60; 1,64] p=0,9792
>85 kg	19/37 (51,4%)	4,67 [1,97; NA]	26/45 (57,8%)	2,86 [1,94; 6,24]	0,77 [0,32; 1,85] p=0,5630	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5643	-6,40% [-28,10%; 15,20%] p=0,5602	0,77 [0,42; 1,40] p=0,3849
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1015								
Mayo-Stadium I	21/47 (44,7%)	9,49 [4,76; NA]	24/43 (55,8%)	3,75 [1,97; 12,22]	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2941	0,80 [0,53; 1,21] p=0,2929	-11,10% [-31,70%; 9,40%] p=0,2883	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0507
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	5,65 [3,71; NA]	30/80 (37,5%)	NA [4,83; NA]	1,35 [0,71; 2,56] p=0,3599	1,19 [0,82; 1,74] p=0,3595	7,20% [-8,20%; 22,60%] p=0,3574	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2724

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	4,70 [1,97; NA]	34/70 (48,6%)	3,84 [2,89; 6,44]	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5110	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5101	-5,50% [-21,90%; 10,90%] p=0,5089	0,82 [0,51; 1,35] p=0,4448
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8583								
Liste A	64/147 (43,5%)	7,85 [3,71; NA]	66/146 (45,2%)	4,99 [3,75; 12,22]	0,94 [0,59; 1,48] p=0,7742	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7739	-1,70% [-13,00%; 9,70%] p=0,7738	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5694
Liste B	22/48 (45,8%)	5,65 [3,84; NA]	22/47 (46,8%)	8,21 [3,02; NA]	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9245	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9241	-1,00% [-21,00%; 19,10%] p=0,9241	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7789
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1697								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	3,71 [1,91; NA]	27/62 (43,5%)	6,28 [3,75; NA]	1,06 [0,53; 2,11] p=0,8744	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8740	1,40% [-15,70%; 18,40%] p=0,8739	1,25 [0,75; 2,10] p=0,3914
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	9,49 [4,73; NA]	61/131 (46,6%)	6,24 [3,29; NA]	0,89 [0,54; 1,45] p=0,6395	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6392	-2,90% [-15,10%; 9,20%] p=0,6387	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1859
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5171								
ja	61/140 (43,6%)	7,42 [3,75; NA]	59/137 (43,1%)	6,28 [3,81; 12,22]	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9324	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9323	0,50% [-11,20%; 12,20%] p=0,9323	0,98 [0,68; 1,40] p=0,9073
nein	25/55 (45,5%)	9,49 [3,71; NA]	29/56 (51,8%)	6,24 [2,00; NA]	0,78 [0,37; 1,64] p=0,5065	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5060	-6,30% [-24,90%; 12,20%] p=0,5037	0,79 [0,46; 1,34] p=0,3789

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6752								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,96 [3,02; 17,61]	15/36 (41,7%)	12,22 [1,94; NA]	1,47 [0,59; 3,67] p=0,4075	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4090	9,60% [-12,90%; 32,10%] p=0,4019	1,09 [0,56; 2,13] p=0,8101
Stadium II	27/56 (48,2%)	9,49 [3,02; NA]	24/60 (40,0%)	8,51 [3,38; NA]	1,40 [0,67; 2,92] p=0,3752	1,21 [0,80; 1,82] p=0,3742	8,20% [-9,80%; 26,20%] p=0,3718	1,07 [0,61; 1,86] p=0,8213
Stadium III	9/19 (47,4%)	1,91 [0,95; NA]	9/18 (50,0%)	5,22 [2,83; NA]	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60% [-34,80%; 29,60%] p=0,8728	1,62 [0,64; 4,09] p=0,3100
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2184								
anomal	7/11 (63,6%)	3,30 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	6,44 [2,07; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,75 [0,58; 5,25] p=0,3186
normal	79/184 (42,9%)	7,85 [4,67; NA]	82/178 (46,1%)	6,24 [3,78; 12,22]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5493	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5489	-3,10% [-13,40%; 7,10%] p=0,5486	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3529
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0216								
ja	83/184 (45,1%)	7,85 [4,67; NA]	81/171 (47,4%)	6,28 [3,78; 12,22]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6700	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6695	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6695	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4222
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,96]	7/22 (31,8%)	4,93 [1,87; NA]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7920	0,86 [0,27; 2,69] p=0,7914	-4,50% [-37,30%; 28,20%] p=0,7855	4,97 [1,18; 21,03] p=0,0292

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4211								
anomal	22/51 (43,1%)	10,25 [2,86; NA]	22/55 (40,0%)	8,51 [1,97; NA]	1,14 [0,53; 2,47] p=0,7444	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7432	3,10% [-15,60%; 21,90%] p=0,7432	0,96 [0,53; 1,75] p=0,9013
normal	18/44 (40,9%)	7,42 [3,78; NA]	29/52 (55,8%)	4,07 [2,89; 6,44]	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1488	0,73 [0,48; 1,13] p=0,1576	-14,90% [-34,70%; 5,00%] p=0,1419	0,65 [0,36; 1,17] p=0,1489
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1959								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	3,71 [1,05; NA]	6/19 (31,6%)	NA [2,23; NA]	3,10 [0,79; 12,14] p=0,1054	1,86 [0,86; 4,03] p=0,1143	27,20% [-4,10%; 58,60%] p=0,0887	1,86 [0,68; 5,13] p=0,2305
Standardrisiko	61/138 (44,2%)	7,46 [4,67; NA]	69/147 (46,9%)	5,22 [3,78; 12,22]	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6436	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6435	-2,70% [-14,30%; 8,80%] p=0,6429	0,88 [0,62; 1,24] p=0,4635
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4175								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	NA [4,96; NA]	31/71 (43,7%)	7,46 [2,86; NA]	0,90 [0,48; 1,69] p=0,7457	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7444	-2,60% [-17,90%; 12,80%] p=0,7451	0,80 [0,49; 1,29] p=0,3540
ECOG-PS >=1	49/105 (46,7%)	4,67 [2,86; NA]	57/122 (46,7%)	4,99 [3,78; 12,22]	1,00 [0,59; 1,68] p=0,9934	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9934	-0,10% [-13,10%; 13,00%] p=0,9934	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8583

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/195 (28,7%)	NA [15,08; NA]	64/193 (33,2%)	NA [11,83; NA]	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3560	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3540	-4,40% [-13,60%; 4,80%] p=0,3520	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3274
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0750								
männlich	36/108 (33,3%)	NA [9,30; NA]	37/117 (31,6%)	NA [11,83; NA]	1,08 [0,62; 1,89] p=0,7848	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7843	1,70% [-10,50%; 14,00%] p=0,7844	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7427
weiblich	20/87 (23,0%)	NA [15,08; NA]	27/76 (35,5%)	15,44 [4,67; NA]	0,54 [0,27; 1,07] p=0,0789	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0814	-12,50% [-26,50%; 1,40%] p=0,0776	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0350
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1727								
<65 Jahre	37/108 (34,3%)	NA [9,30; NA]	30/97 (30,9%)	NA [14,88; NA]	1,16 [0,65; 2,09] p=0,6125	1,11 [0,75; 1,65] p=0,6125	3,30% [-9,50%; 16,20%] p=0,6109	1,01 [0,63; 1,64] p=0,9552
>=65 Jahre	19/87 (21,8%)	NA [15,08; NA]	34/96 (35,4%)	15,44 [6,31; NA]	0,51 [0,26; 0,98] p=0,0437	0,62 [0,38; 1,00] p=0,0486	-13,60% [-26,50%; -0,70%] p=0,0394	0,59 [0,34; 1,04] p=0,0699
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3867								
weiß	39/151 (25,8%)	NA [NA; NA]	40/143 (28,0%)	NA [14,88; NA]	0,90 [0,54; 1,50] p=0,6790	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6785	-2,10% [-12,30%; 8,00%] p=0,6786	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4628

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	13/30 (43,3%)	9,30 [3,61; NA]	19/34 (55,9%)	3,75 [1,94; NA]	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3202	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3251	-12,50% [-36,90%; 11,80%] p=0,3125	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1972
andere	4/14 (28,6%)	4,70 [0,99; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,86; NA]	0,88 [0,18; 4,23] p=0,8752	0,91 [0,30; 2,75] p=0,8734	-2,70% [-35,50%; 30,10%] p=0,8728	2,03 [0,54; 7,63] p=0,2948
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2589								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [13,21; NA]	30/74 (40,5%)	15,44 [3,75; NA]	0,55 [0,27; 1,15] p=0,1103	0,68 [0,41; 1,10] p=0,1178	-13,10% [-28,90%; 2,60%] p=0,1028	0,60 [0,33; 1,08] p=0,0902
>65 kg bis 85 kg	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	18/74 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,68; 2,68] p=0,3965	1,24 [0,75; 2,06] p=0,3995	5,90% [-7,50%; 19,30%] p=0,3899	1,19 [0,66; 2,15] p=0,5583
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [3,78; NA]	16/45 (35,6%)	14,88 [4,24; NA]	0,67 [0,26; 1,73] p=0,4118	0,76 [0,39; 1,47] p=0,4151	-8,50% [-28,50%; 11,50%] p=0,4035	0,77 [0,35; 1,72] p=0,5264
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8485								
Mayo-Stadium I	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,44; 2,84] p=0,8247	1,08 [0,54; 2,15] p=0,8240	2,10% [-16,20%; 20,30%] p=0,8235	0,97 [0,44; 2,18] p=0,9493
Mayo-Stadium II	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	29/80 (36,3%)	NA [6,31; NA]	0,63 [0,32; 1,25] p=0,1829	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1867	-9,90% [-24,40%; 4,50%] p=0,1780	0,72 [0,41; 1,28] p=0,2696

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	23/72 (31,9%)	15,08 [9,30; NA]	24/70 (34,3%)	11,83 [3,98; NA]	0,90 [0,45; 1,81] p=0,7677	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7670	-2,30% [-17,80%; 13,10%] p=0,7669	0,82 [0,46; 1,46] p=0,5056
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6514								
Liste A	45/147 (30,6%)	NA [13,21; NA]	49/146 (33,6%)	15,44 [11,83; NA]	0,87 [0,54; 1,43] p=0,5893	0,91 [0,65; 1,27] p=0,5889	-2,90% [-13,60%; 7,70%] p=0,5885	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4255
Liste B	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	15/47 (31,9%)	NA [6,31; NA]	0,63 [0,26; 1,58] p=0,3279	0,72 [0,37; 1,40] p=0,3297	-9,00% [-26,90%; 8,90%] p=0,3234	0,67 [0,31; 1,46] p=0,3139
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5768								
<60 ml/min	18/69 (26,1%)	NA [15,08; NA]	18/62 (29,0%)	15,44 [11,83; NA]	0,86 [0,40; 1,86] p=0,7072	0,90 [0,52; 1,57] p=0,7061	-2,90% [-18,30%; 12,40%] p=0,7065	0,95 [0,50; 1,84] p=0,8909
\geq 60 ml/min	38/126 (30,2%)	NA [NA; NA]	46/131 (35,1%)	NA [6,31; NA]	0,80 [0,47; 1,35] p=0,3981	0,86 [0,60; 1,22] p=0,3986	-5,00% [-16,40%; 6,50%] p=0,3961	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2095
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7899								
ja	42/140 (30,0%)	NA [13,21; NA]	48/137 (35,0%)	15,44 [6,24; NA]	0,80 [0,48; 1,31] p=0,3717	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3718	-5,00% [-16,10%; 6,00%] p=0,3704	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2389
nein	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [11,83; NA]	0,85 [0,37; 1,98] p=0,7128	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7120	-3,10% [-19,60%; 13,40%] p=0,7113	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7506

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5576								
Mayo-Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [4,60; NA]	14/36 (38,9%)	6,31 [1,94; NA]	0,88 [0,34; 2,25] p=0,7904	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7890	-3,00% [-24,90%; 18,90%] p=0,7890	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2685
Mayo-Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [15,08; NA]	16/60 (26,7%)	NA [8,51; NA]	1,30 [0,58; 2,90] p=0,5191	1,21 [0,68; 2,12] p=0,5181	5,50% [-11,10%; 22,10%] p=0,5173	1,18 [0,60; 2,31] p=0,6396
Mayo-Stadium III	7/19 (36,8%)	NA [1,84; NA]	8/18 (44,4%)	15,44 [1,94; NA]	0,73 [0,20; 2,72] p=0,6424	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6387	-7,60% [-39,20%; 24,00%] p=0,6371	1,12 [0,40; 3,11] p=0,8259
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5235								
anomal	6/11 (54,5%)	5,11 [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,95; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,26 [0,38; 4,13] p=0,7051
normal	50/184 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/178 (33,1%)	NA [11,83; NA]	0,75 [0,48; 1,18] p=0,2162	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2170	-6,00% [-15,40%; 3,50%] p=0,2150	0,78 [0,54; 1,14] p=0,2036
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9825								
ja	56/184 (30,4%)	NA [15,08; NA]	56/171 (32,7%)	NA [14,88; NA]	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6397	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6392	-2,30% [-12,00%; 7,40%] p=0,6394	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5069
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/22 (36,4%)	4,99 [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-36,40% [-56,50%; -16,30%] p=0,0004	NA [NA; NA] p=0,9963

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,9498								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [9,30; NA]	21/55 (38,2%)	14,88 [3,75; NA]	0,68 [0,30; 1,52] p=0,3431	0,77 [0,45; 1,32] p=0,3454	-8,80% [-26,70%; 9,20%] p=0,3375	0,69 [0,35; 1,34] p=0,2674
normal	13/44 (29,5%)	NA [4,60; NA]	22/52 (42,3%)	NA [3,71; NA]	0,57 [0,24; 1,34] p=0,1978	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2055	-12,80% [-31,80%; 6,30%] p=0,1886	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3269
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0607								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	7/19 (36,8%)	NA [2,23; NA]	0,11 [0,01; 0,99] p=0,0278	0,16 [0,02; 1,17] p=0,0708	-31,00% [-55,40%; -6,60%] p=0,0129	0,12 [0,01; 1,00] p=0,0499
Standardrisiko	43/138 (31,2%)	NA [13,21; NA]	52/147 (35,4%)	15,44 [6,28; NA]	0,83 [0,51; 1,35] p=0,4515	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4519	-4,20% [-15,10%; 6,70%] p=0,4497	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4230
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9242								
ECOG-PS 0	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	22/71 (31,0%)	NA [11,83; NA]	0,86 [0,43; 1,70] p=0,6576	0,90 [0,55; 1,45] p=0,6561	-3,20% [-17,40%; 11,00%] p=0,6577	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4367
ECOG-PS \geq 1	31/105 (29,5%)	NA [13,21; NA]	42/122 (34,4%)	15,44 [6,24; NA]	0,80 [0,46; 1,40] p=0,4314	0,86 [0,58; 1,26] p=0,4327	-4,90% [-17,00%; 7,20%] p=0,4284	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4389

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-30 Symptomskalen Verbesserung*
>= *Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/195 (43,6%)	9,30 [5,55; 13,01]	62/193 (32,1%)	NA [8,44; NA]	1,63 [1,07; 2,48] p=0,0219	1,34 [1,04; 1,74] p=0,0242	11,10% [1,60%; 20,60%] p=0,0215	1,39 [0,99; 1,93] p=0,0535
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8881								
männlich	48/108 (44,4%)	9,46 [3,98; NA]	39/117 (33,3%)	NA [6,50; NA]	1,60 [0,93; 2,75] p=0,0880	1,33 [0,96; 1,86] p=0,0893	11,10% [-1,60%; 23,80%] p=0,0859	1,31 [0,86; 2,01] p=0,2047
weiblich	37/87 (42,5%)	8,21 [4,70; NA]	23/76 (30,3%)	16,62 [6,74; NA]	1,71 [0,89; 3,26] p=0,1064	1,41 [0,92; 2,14] p=0,1121	12,30% [-2,40%; 26,90%] p=0,1008	1,39 [0,82; 2,34] p=0,2169
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1889								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	13,01 [5,65; NA]	32/97 (33,0%)	16,62 [6,34; NA]	1,45 [0,82; 2,57] p=0,2014	1,26 [0,88; 1,81] p=0,2047	8,70% [-4,50%; 21,90%] p=0,1973	1,11 [0,70; 1,75] p=0,6547
>=65 Jahre	40/87 (46,0%)	5,62 [3,94; 12,81]	30/96 (31,3%)	NA [6,74; NA]	1,87 [1,02; 3,42] p=0,0412	1,47 [1,01; 2,14] p=0,0430	14,70% [0,70%; 28,70%] p=0,0390	1,73 [1,08; 2,78] p=0,0236

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4936								
weiß	67/151 (44,4%)	9,30 [4,86; NA]	41/143 (28,7%)	NA [8,44; NA]	1,98 [1,22; 3,22] p=0,0053	1,55 [1,13; 2,12] p=0,0064	15,70% [4,80%; 26,50%] p=0,0046	1,52 [1,03; 2,24] p=0,0354
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [3,65; NA]	14/34 (41,2%)	16,62 [2,99; 16,62]	0,95 [0,35; 2,59] p=0,9244	0,97 [0,54; 1,76] p=0,9239	-1,20% [-25,30%; 22,90%] p=0,9238	0,90 [0,42; 1,96] p=0,7983
andere	6/14 (42,9%)	3,81 [0,99; 11,11]	7/16 (43,8%)	NA [1,02; NA]	0,96 [0,23; 4,10] p=0,9614	0,98 [0,43; 2,23] p=0,9608	-0,90% [-36,40%; 34,60%] p=0,9607	1,26 [0,42; 3,80] p=0,6839
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9041								
<=65 kg	27/62 (43,5%)	4,76 [3,06; NA]	27/74 (36,5%)	16,62 [4,37; NA]	1,34 [0,67; 2,68] p=0,4036	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4012	7,10% [-9,40%; 23,60%] p=0,4019	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3701
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	11,11 [5,65; NA]	21/74 (28,4%)	NA [6,50; NA]	1,88 [0,98; 3,59] p=0,0550	1,50 [0,98; 2,31] p=0,0623	14,30% [0,10%; 28,60%] p=0,0489	1,38 [0,81; 2,33] p=0,2339
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,49 [1,91; NA]	14/45 (31,1%)	NA [6,34; NA]	1,88 [0,76; 4,65] p=0,1706	1,48 [0,84; 2,58] p=0,1707	14,80% [-6,20%; 35,80%] p=0,1661	1,52 [0,75; 3,10] p=0,2468
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3246								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [4,73; NA]	16/43 (37,2%)	NA [6,28; NA]	1,05 [0,45; 2,46] p=0,9157	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9153	1,10% [-19,00%; 21,10%] p=0,9152	0,96 [0,49; 1,89] p=0,9145

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	36/76 (47,4%)	8,12 [3,84; 13,01]	23/80 (28,7%)	NA [16,62; NA]	2,23 [1,15; 4,32] p=0,0169	1,65 [1,08; 2,50] p=0,0194	18,60% [3,60%; 33,60%] p=0,0148	1,79 [1,06; 3,02] p=0,0292
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	7,49 [3,75; NA]	23/70 (32,9%)	NA [3,94; NA]	1,54 [0,78; 3,06] p=0,2123	1,31 [0,85; 2,01] p=0,2151	10,20% [-5,70%; 26,10%] p=0,2079	1,23 [0,72; 2,12] p=0,4520
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8297								
Liste A	60/147 (40,8%)	12,78 [5,65; NA]	44/146 (30,1%)	NA [16,62; NA]	1,60 [0,99; 2,59] p=0,0565	1,35 [0,99; 1,85] p=0,0587	10,70% [-0,20%; 21,60%] p=0,0545	1,32 [0,90; 1,95] p=0,1596
Liste B	25/48 (52,1%)	5,55 [2,99; NA]	18/47 (38,3%)	8,44 [4,73; NA]	1,75 [0,77; 3,96] p=0,1794	1,36 [0,86; 2,14] p=0,1835	13,80% [-6,00%; 33,60%] p=0,1728	1,42 [0,77; 2,60] p=0,2603
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2172								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	4,57 [2,83; 11,11]	20/62 (32,3%)	NA [4,73; NA]	1,93 [0,94; 3,92] p=0,0710	1,48 [0,96; 2,29] p=0,0773	15,60% [-1,00%; 32,10%] p=0,0654	1,80 [1,03; 3,15] p=0,0379
>=60 ml/min	52/126 (41,3%)	12,95 [7,49; NA]	42/131 (32,1%)	16,62 [6,74; NA]	1,49 [0,89; 2,48] p=0,1262	1,29 [0,93; 1,78] p=0,1277	9,20% [-2,50%; 20,90%] p=0,1241	1,15 [0,77; 1,74] p=0,4930
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5682								
ja	65/140 (46,4%)	7,42 [4,57; 12,81]	44/137 (32,1%)	16,62 [6,28; NA]	1,83 [1,12; 2,99] p=0,0150	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0166	14,30% [2,90%; 25,70%] p=0,0137	1,42 [0,97; 2,08] p=0,0738

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	20/55 (36,4%)	NA [4,86; NA]	18/56 (32,1%)	NA [6,50; NA]	1,21 [0,55; 2,65] p=0,6409	1,13 [0,68; 1,90] p=0,6398	4,20% [-13,40%; 21,90%] p=0,6391	1,14 [0,60; 2,15] p=0,6928
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8394								
Stadium I	15/39 (38,5%)	NA [4,63; NA]	10/36 (27,8%)	NA [4,73; NA]	1,63 [0,61; 4,30] p=0,3300	1,39 [0,72; 2,68] p=0,3335	10,70% [-10,50%; 31,80%] p=0,3221	1,26 [0,57; 2,81] p=0,5700
Stadium II	28/56 (50,0%)	8,12 [3,78; NA]	22/60 (36,7%)	16,62 [6,24; NA]	1,73 [0,82; 3,63] p=0,1491	1,36 [0,89; 2,08] p=0,1510	13,30% [-4,60%; 31,20%] p=0,1442	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4308
Stadium III	9/19 (47,4%)	4,16 [1,91; 11,11]	7/18 (38,9%)	NA [1,08; NA]	1,41 [0,38; 5,23] p=0,6077	1,22 [0,58; 2,57] p=0,6054	8,50% [-23,30%; 40,30%] p=0,6012	1,74 [0,64; 4,79] p=0,2809
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2686								
anomal	7/11 (63,6%)	5,14 [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	2,92 [1,84; 6,74]	0,88 [0,17; 4,47] p=0,8750	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8734	-3,00% [-40,10%; 34,10%] p=0,8728	0,75 [0,27; 2,10] p=0,5827
normal	78/184 (42,4%)	9,46 [5,55; NA]	52/178 (29,2%)	NA [16,62; NA]	1,78 [1,15; 2,76] p=0,0091	1,45 [1,09; 1,93] p=0,0102	13,20% [3,40%; 23,00%] p=0,0083	1,46 [1,03; 2,08] p=0,0344
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,1999								
ja	84/184 (45,7%)	9,30 [4,86; 13,01]	55/171 (32,2%)	NA [16,62; NA]	1,77 [1,15; 2,73] p=0,0094	1,42 [1,08; 1,86] p=0,0107	13,50% [3,40%; 23,50%] p=0,0085	1,45 [1,03; 2,04] p=0,0329

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	7/22 (31,8%)	3,68 [1,22; NA]	0,21 [0,02; 2,02] p=0,1573	0,29 [0,04; 2,04] p=0,2118	-22,70% [-48,60%; 3,10%] p=0,0847	0,40 [0,05; 3,38] p=0,3983
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1215								
anomal	20/51 (39,2%)	12,81 [4,57; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,90; 4,82] p=0,0850	1,66 [0,92; 2,98] p=0,0899	15,60% [-1,90%; 33,10%] p=0,0807	1,55 [0,77; 3,14] p=0,2175
normal	17/44 (38,6%)	13,01 [4,76; NA]	23/52 (44,2%)	6,28 [2,76; NA]	0,79 [0,35; 1,80] p=0,5816	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5820	-5,60% [-25,30%; 14,10%] p=0,5784	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3585
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7942								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	NA [0,99; NA]	6/19 (31,6%)	16,62 [2,92; 16,62]	1,93 [0,50; 7,49] p=0,3483	1,49 [0,65; 3,42] p=0,3474	15,50% [-16,10%; 47,10%] p=0,3373	1,04 [0,35; 3,08] p=0,9494
Standardrisiko	59/138 (42,8%)	11,11 [4,73; NA]	47/147 (32,0%)	NA [6,74; NA]	1,59 [0,98; 2,58] p=0,0603	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0617	10,80% [-0,40%; 22,00%] p=0,0587	1,30 [0,89; 1,92] p=0,1737
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9256								
ECOG-PS 0	33/90 (36,7%)	NA [9,30; NA]	18/71 (25,4%)	NA [16,62; NA]	1,71 [0,86; 3,38] p=0,1266	1,45 [0,89; 2,34] p=0,1341	11,30% [-2,90%; 25,50%] p=0,1182	1,45 [0,81; 2,57] p=0,2082
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	4,76 [2,83; 8,21]	44/122 (36,1%)	NA [4,73; NA]	1,74 [1,02; 2,96] p=0,0412	1,37 [1,01; 1,86] p=0,0417	13,50% [0,60%; 26,30%] p=0,0395	1,42 [0,95; 2,13] p=0,0850

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2117	1,27 [0,87; 1,85] p=0,2137	5,20% [-3,00%; 13,40%] p=0,2113	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2922
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9259								
männlich	19/108 (17,6%)	NA [NA; NA]	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,61; 2,56] p=0,5322	1,21 [0,67; 2,21] p=0,5320	3,10% [-6,50%; 12,70%] p=0,5322	1,25 [0,65; 2,40] p=0,5060
weiblich	29/87 (33,3%)	NA [7,66; NA]	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,71; 2,76] p=0,3312	1,27 [0,78; 2,05] p=0,3338	7,00% [-7,00%; 21,00%] p=0,3260	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6344
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8190								
<65 Jahre	29/108 (26,9%)	NA [NA; NA]	18/97 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,83; 3,13] p=0,1594	1,45 [0,86; 2,44] p=0,1639	8,30% [-3,10%; 19,70%] p=0,1534	1,30 [0,72; 2,34] p=0,3848
>=65 Jahre	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,55; 2,31] p=0,7338	1,10 [0,63; 1,94] p=0,7331	2,00% [-9,70%; 13,80%] p=0,7335	1,21 [0,64; 2,29] p=0,5566
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3745								
weiß	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]	25/143 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,90; 2,80] p=0,1092	1,44 [0,92; 2,26] p=0,1126	7,70% [-1,60%; 17,00%] p=0,1057	1,37 [0,83; 2,27] p=0,2233

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,25; 2,68] p=0,7352	0,85 [0,33; 2,17] p=0,7341	-3,50% [-23,70%; 16,70%] p=0,7320	0,76 [0,26; 2,20] p=0,6159
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	4/16 (25,0%)	NA [4,73; NA]	1,20 [0,24; 6,07] p=0,8282	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8253	3,60% [-28,20%; 35,40%] p=0,8257	2,57 [0,63; 10,52] p=0,1904
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9890								
<=65 kg	19/62 (30,6%)	NA [11,56; NA]	17/74 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,69; 3,18] p=0,3142	1,33 [0,76; 2,34] p=0,3137	7,70% [-7,30%; 22,60%] p=0,3145	1,36 [0,70; 2,61] p=0,3614
>65 kg bis 85 kg	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,63; 3,19] p=0,4049	1,33 [0,68; 2,62] p=0,4078	4,90% [-6,40%; 16,30%] p=0,3956	1,26 [0,60; 2,65] p=0,5451
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [5,58; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,53; 4,15] p=0,4557	1,35 [0,61; 2,97] p=0,4542	7,00% [-11,40%; 25,50%] p=0,4560	1,42 [0,57; 3,48] p=0,4495
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9760								
Mayo-Stadium I	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,48; 3,72] p=0,5794	1,26 [0,56; 2,83] p=0,5793	4,80% [-12,00%; 21,60%] p=0,5752	1,20 [0,48; 2,99] p=0,6940
Mayo-Stadium II	16/76 (21,1%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,61; 3,09] p=0,4423	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4427	4,80% [-7,40%; 17,00%] p=0,4412	1,32 [0,63; 2,74] p=0,4598

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	21/72 (29,2%)	NA [4,67; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,65; 2,96] p=0,3935	1,28 [0,73; 2,24] p=0,3945	6,30% [-8,10%; 20,70%] p=0,3900	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5276
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5362								
Liste A	38/147 (25,9%)	NA [NA; NA]	31/146 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,75; 2,22] p=0,3525	1,22 [0,80; 1,84] p=0,3532	4,60% [-5,10%; 14,30%] p=0,3508	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4809
Liste B	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,60; 5,42] p=0,2960	1,63 [0,65; 4,13] p=0,3013	8,10% [-6,90%; 23,00%] p=0,2897	1,69 [0,61; 4,66] p=0,3085
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5451								
<60 ml/min	18/69 (26,1%)	NA [11,56; NA]	16/62 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,46; 2,22] p=0,9709	1,01 [0,57; 1,80] p=0,9708	0,30% [-14,80%; 15,30%] p=0,9708	1,09 [0,56; 2,14] p=0,8036
>=60 ml/min	30/126 (23,8%)	NA [NA; NA]	21/131 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,88; 3,05] p=0,1187	1,49 [0,90; 2,45] p=0,1218	7,80% [-2,00%; 17,50%] p=0,1173	1,40 [0,80; 2,44] p=0,2414
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8317								
ja	37/140 (26,4%)	NA [NA; NA]	27/137 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,83; 2,57] p=0,1854	1,34 [0,87; 2,08] p=0,1878	6,70% [-3,20%; 16,60%] p=0,1827	1,29 [0,79; 2,13] p=0,3100
nein	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/56 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7742	1,12 [0,52; 2,42] p=0,7734	2,10% [-12,40%; 16,70%] p=0,7732	1,14 [0,48; 2,69] p=0,7645

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4646								
Stadium I	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,57; 10,13] p=0,2241	2,15 [0,60; 7,70] p=0,2380	9,60% [-5,40%; 24,70%] p=0,2106	1,84 [0,47; 7,12] p=0,3772
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [11,07; NA]	20/60 (33,3%)	NA [4,73; NA]	1,03 [0,47; 2,22] p=0,9462	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9459	0,60% [-16,60%; 17,80%] p=0,9459	0,92 [0,49; 1,72] p=0,7890
Stadium III	5/19 (26,3%)	11,56 [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [2,20; NA]	1,25 [0,28; 5,65] p=0,7748	1,18 [0,38; 3,73] p=0,7724	4,10% [-23,50%; 31,70%] p=0,7712	1,80 [0,48; 6,76] p=0,3815
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4301								
anomal	5/11 (45,5%)	11,56 [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	3,91 [1,02; NA]	0,95 [0,20; 4,54] p=0,9521	0,97 [0,42; 2,26] p=0,9512	-1,20% [-40,00%; 37,60%] p=0,9511	0,76 [0,22; 2,60] p=0,6641
normal	43/184 (23,4%)	NA [NA; NA]	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,89; 2,53] p=0,1230	1,39 [0,91; 2,11] p=0,1256	6,50% [-1,70%; 14,70%] p=0,1204	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1703
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9857								
ja	48/184 (26,1%)	NA [NA; NA]	35/171 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,83; 2,25] p=0,2120	1,27 [0,87; 1,87] p=0,2141	5,60% [-3,10%; 14,40%] p=0,2089	1,27 [0,82; 1,96] p=0,2871
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-21,10%; 2,90%] p=0,1380	NA [NA; NA] p=0,9975

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2051								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,75; 4,96] p=0,1685	1,68 [0,80; 3,54] p=0,1739	11,10% [-4,60%; 26,80%] p=0,1655	1,75 [0,76; 4,05] p=0,1902
normal	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,04] p=0,6743	0,87 [0,45; 1,69] p=0,6739	-3,80% [-21,60%; 13,90%] p=0,6712	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6579
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: p=0,7741								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,87; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,91; NA]	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5612	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8914
Standardrisiko	36/138 (26,1%)	NA [NA; NA]	29/147 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,82; 2,50] p=0,2018	1,32 [0,86; 2,03] p=0,2032	6,40% [-3,40%; 16,10%] p=0,2011	1,33 [0,81; 2,16] p=0,2571
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5709								
ECOG-PS 0	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,76; 4,01] p=0,1893	1,58 [0,79; 3,15] p=0,1968	8,10% [-3,70%; 19,90%] p=0,1765	1,59 [0,74; 3,39] p=0,2329
ECOG-PS >=1	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	27/122 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,70; 2,35] p=0,4275	1,21 [0,76; 1,91] p=0,4268	4,50% [-6,70%; 15,80%] p=0,4280	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4889

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/195 (38,5%)	NA [4,89; NA]	71/193 (36,8%)	17,35 [4,96; NA]	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7801	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7805	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7801	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9765
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8970								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [3,75; NA]	42/117 (35,9%)	17,35 [4,96; NA]	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8595	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8591	1,10% [-11,50%; 13,70%] p=0,8592	1,04 [0,68; 1,61] p=0,8530
weiblich	35/87 (40,2%)	13,01 [2,86; NA]	29/76 (38,2%)	NA [2,86; NA]	1,09 [0,58; 2,05] p=0,7876	1,05 [0,72; 1,55] p=0,7873	2,10% [-12,90%; 17,10%] p=0,7868	0,99 [0,60; 1,61] p=0,9553
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0497								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,70 [1,97; NA]	33/97 (34,0%)	NA [4,96; NA]	1,74 [0,99; 3,05] p=0,0556	1,39 [0,99; 1,95] p=0,0598	13,20% [-0,10%; 26,50%] p=0,0521	1,35 [0,87; 2,09] p=0,1783
>=65 Jahre	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	38/96 (39,6%)	17,35 [2,92; NA]	0,58 [0,31; 1,08] p=0,0877	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0925	-12,00% [-25,60%; 1,60%] p=0,0829	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1393
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0700								
weiß	61/151 (40,4%)	NA [3,75; NA]	45/143 (31,5%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,91; 2,38] p=0,1116	1,28 [0,94; 1,75] p=0,1142	8,90% [-2,00%; 19,80%] p=0,1089	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1925

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [3,75; NA]	18/34 (52,9%)	1,15 [0,99; 17,35]	0,44 [0,16; 1,23] p=0,1175	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1289	-19,60% [-43,40%; 4,20%] p=0,1062	0,47 [0,22; 1,02] p=0,0559
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	2,83 [1,02; NA]	0,40 [0,09; 1,83] p=0,2399	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2544	-21,40% [-55,50%; 12,60%] p=0,2176	0,95 [0,28; 3,15] p=0,9293
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4945								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	NA [1,97; NA]	32/74 (43,2%)	6,24 [1,91; NA]	0,77 [0,39; 1,54] p=0,4686	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4703	-6,10% [-22,60%; 10,30%] p=0,4651	0,82 [0,48; 1,41] p=0,4735
>65 kg bis 85 kg	33/96 (34,4%)	NA [7,36; NA]	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,73; 2,75] p=0,3066	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3111	7,30% [-6,50%; 21,20%] p=0,2994	1,26 [0,72; 2,20] p=0,4133
>85 kg	19/37 (51,4%)	3,75 [1,91; NA]	19/45 (42,2%)	6,34 [1,91; NA]	1,44 [0,60; 3,46] p=0,4123	1,22 [0,77; 1,93] p=0,4082	9,10% [-12,50%; 30,80%] p=0,4080	1,23 [0,65; 2,33] p=0,5194
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2088								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [3,75; NA]	19/43 (44,2%)	6,34 [2,83; NA]	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5728	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708	-5,90% [-26,20%; 14,40%] p=0,5703	0,78 [0,41; 1,48] p=0,4402
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	13,01 [2,83; NA]	25/80 (31,3%)	NA [17,35; NA]	1,60 [0,83; 3,08] p=0,1607	1,35 [0,89; 2,05] p=0,1626	10,90% [-4,20%; 25,90%] p=0,1573	1,48 [0,87; 2,49] p=0,1456

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	25/72 (34,7%)	NA [3,32; NA]	27/70 (38,6%)	NA [1,22; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6353	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6343	-3,80% [-19,70%; 12,00%] p=0,6339	0,83 [0,48; 1,43] p=0,4990
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8743								
Liste A	57/147 (38,8%)	NA [3,75; NA]	54/146 (37,0%)	17,35 [4,67; NA]	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7527	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7523	1,80% [-9,30%; 12,90%] p=0,7522	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9958
Liste B	18/48 (37,5%)	NA [2,79; NA]	17/47 (36,2%)	NA [3,71; NA]	1,06 [0,46; 2,44] p=0,8937	1,04 [0,61; 1,76] p=0,8932	1,30% [-18,10%; 20,70%] p=0,8931	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8272
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2220								
<60 ml/min	28/69 (40,6%)	7,36 [1,94; NA]	21/62 (33,9%)	NA [2,83; NA]	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4300	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4312	6,70% [-9,80%; 23,20%] p=0,4262	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2858
>=60 ml/min	47/126 (37,3%)	NA [9,20; NA]	50/131 (38,2%)	17,35 [4,67; NA]	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8863	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8861	-0,90% [-12,70%; 11,00%] p=0,8861	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5553
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3060								
ja	54/140 (38,6%)	NA [3,71; NA]	45/137 (32,8%)	NA [6,24; NA]	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3211	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3218	5,70% [-5,50%; 17,00%] p=0,3192	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4860
nein	21/55 (38,2%)	NA [3,75; NA]	26/56 (46,4%)	17,35 [2,10; NA]	0,71 [0,34; 1,52] p=0,3815	0,82 [0,53; 1,27] p=0,3820	-8,20% [-26,60%; 10,10%] p=0,3775	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4339

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3104								
Stadium I	13/39 (33,3%)	NA [3,55; NA]	14/36 (38,9%)	NA [1,94; NA]	0,79 [0,31; 2,02] p=0,6189	0,86 [0,47; 1,57] p=0,6169	-5,60% [-27,30%; 16,20%] p=0,6164	0,71 [0,33; 1,51] p=0,3696
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,75; NA]	21/60 (35,0%)	NA [3,84; NA]	1,29 [0,61; 2,74] p=0,5025	1,17 [0,74; 1,87] p=0,5012	6,10% [-11,60%; 23,70%] p=0,5003	1,08 [0,59; 1,96] p=0,8049
Stadium III	8/19 (42,1%)	2,38 [0,99; NA]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	1,46 [0,38; 5,54] p=0,5875	1,26 [0,55; 2,92] p=0,5855	8,80% [-22,30%; 39,90%] p=0,5804	1,93 [0,67; 5,57] p=0,2250
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3237								
anomal	7/11 (63,6%)	1,48 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,77 [0,59; 5,27] p=0,3055
normal	68/184 (37,0%)	NA [7,36; NA]	65/178 (36,5%)	17,35 [4,96; NA]	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9310	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9309	0,40% [-9,50%; 10,40%] p=0,9309	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9157
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9436								
ja	74/184 (40,2%)	NA [4,70; NA]	66/171 (38,6%)	17,35 [4,96; NA]	1,07 [0,70; 1,64] p=0,7552	1,04 [0,81; 1,35] p=0,7550	1,60% [-8,50%; 11,80%] p=0,7548	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9473
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	5/22 (22,7%)	NA [1,22; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	1,03 [0,12; 8,82] p=0,9809

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0102								
anomal	17/51 (33,3%)	NA [3,75; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,83; 4,83] p=0,1215	1,67 [0,86; 3,21] p=0,1268	13,30% [-3,40%; 30,00%] p=0,1178	1,70 [0,79; 3,63] p=0,1740
normal	13/44 (29,5%)	NA [9,27; NA]	27/52 (51,9%)	1,94 [1,02; 17,35]	0,39 [0,17; 0,91] p=0,0275	0,57 [0,34; 0,96] p=0,0356	-22,40% [-41,50%; -3,20%] p=0,0219	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0158
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9364								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,02; NA]	7/19 (36,8%)	NA [1,05; NA]	1,20 [0,31; 4,59] p=0,7929	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7899	4,30% [-27,60%; 36,20%] p=0,7900	1,10 [0,39; 3,15] p=0,8542
Standardrisiko	51/138 (37,0%)	NA [7,36; NA]	52/147 (35,4%)	17,35 [6,24; NA]	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7815	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7811	1,60% [-9,60%; 12,70%] p=0,7811	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9345
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5320								
ECOG-PS 0	29/90 (32,2%)	NA [13,01; NA]	24/71 (33,8%)	NA [6,34; NA]	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8327	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8320	-1,60% [-16,20%; 13,10%] p=0,8324	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7897
ECOG-PS >=1	46/105 (43,8%)	3,75 [1,97; NA]	47/122 (38,5%)	NA [2,92; NA]	1,24 [0,73; 2,12] p=0,4205	1,14 [0,83; 1,55] p=0,4189	5,30% [-7,50%; 18,10%] p=0,4195	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4583

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	83/195 (42,6%)	9,69 [4,14; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,12; 2,63] p=0,0137	1,38 [1,07; 1,79] p=0,0143	11,80% [2,60%; 21,10%] p=0,0125	1,42 [1,02; 1,99] p=0,0392
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2393								
männlich	46/108 (42,6%)	13,96 [4,63; 16,72]	40/117 (34,2%)	NA [6,74; NA]	1,43 [0,83; 2,45] p=0,1959	1,25 [0,89; 1,74] p=0,1963	8,40% [-4,30%; 21,10%] p=0,1940	1,20 [0,78; 1,83] p=0,4020
weiblich	37/87 (42,5%)	9,69 [1,91; NA]	20/76 (26,3%)	NA [11,04; NA]	2,07 [1,07; 4,03] p=0,0309	1,62 [1,03; 2,53] p=0,0360	16,20% [1,90%; 30,60%] p=0,0268	1,83 [1,06; 3,16] p=0,0296
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2409								
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	13,96 [3,02; NA]	34/97 (35,1%)	NA [4,73; NA]	1,43 [0,81; 2,51] p=0,2168	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2200	8,50% [-4,90%; 21,80%] p=0,2130	1,18 [0,76; 1,83] p=0,4640
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	7,62 [3,06; 16,72]	26/96 (27,1%)	NA [12,19; NA]	1,90 [1,02; 3,53] p=0,0419	1,53 [1,01; 2,31] p=0,0441	14,30% [0,70%; 27,90%] p=0,0400	1,75 [1,05; 2,90] p=0,0302
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4688								
weiß	68/151 (45,0%)	7,62 [3,81; 16,72]	44/143 (30,8%)	NA [11,04; NA]	1,84 [1,14; 2,97] p=0,0120	1,46 [1,08; 1,98] p=0,0136	14,30% [3,30%; 25,20%] p=0,0108	1,49 [1,02; 2,18] p=0,0397

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [2,86; NA]	11/34 (32,4%)	NA [2,83; NA]	1,04 [0,37; 2,97] p=0,9341	1,03 [0,51; 2,08] p=0,9335	1,00% [-22,10%; 24,00%] p=0,9336	0,92 [0,39; 2,16] p=0,8409
andere	5/14 (35,7%)	3,30 [0,99; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,94; NA]	1,22 [0,27; 5,59] p=0,7992	1,14 [0,42; 3,14] p=0,7957	4,50% [-29,40%; 38,30%] p=0,7960	2,46 [0,70; 8,56] p=0,1584
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0511								
<=65 kg	27/62 (43,5%)	4,14 [1,08; NA]	26/74 (35,1%)	NA [3,02; NA]	1,42 [0,71; 2,85] p=0,3181	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3161	8,40% [-8,00%; 24,90%] p=0,3162	1,33 [0,78; 2,28] p=0,2990
>65 kg bis 85 kg	35/96 (36,5%)	NA [6,57; NA]	24/74 (32,4%)	NA [6,28; NA]	1,20 [0,63; 2,27] p=0,5857	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5866	4,00% [-10,30%; 18,40%] p=0,5829	1,03 [0,61; 1,73] p=0,9242
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,63 [1,08; 14,98]	10/45 (22,2%)	NA [8,44; NA]	4,59 [1,76; 11,97] p=0,0014	2,55 [1,38; 4,72] p=0,0028	34,50% [14,50%; 54,60%] p=0,0007	3,26 [1,53; 6,95] p=0,0022
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7510								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [13,96; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,68; 4,61] p=0,2418	1,52 [0,75; 3,12] p=0,2478	11,00% [-7,10%; 29,00%] p=0,2327	1,54 [0,67; 3,51] p=0,3084
Mayo-Stadium II	33/76 (43,4%)	6,57 [2,37; NA]	31/80 (38,8%)	12,19 [5,13; NA]	1,21 [0,64; 2,30] p=0,5546	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5535	4,70% [-10,80%; 20,10%] p=0,5530	1,24 [0,76; 2,03] p=0,3843

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	4,63 [1,91; 14,98]	20/70 (28,6%)	NA [3,02; NA]	2,37 [1,18; 4,74] p=0,0146	1,70 [1,10; 2,64] p=0,0179	20,00% [4,40%; 35,70%] p=0,0121	1,66 [0,96; 2,88] p=0,0712
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8429								
Liste A	59/147 (40,1%)	13,96 [3,84; NA]	41/146 (28,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,05; 2,80] p=0,0299	1,43 [1,03; 1,98] p=0,0318	12,10% [1,30%; 22,80%] p=0,0282	1,47 [0,98; 2,18] p=0,0603
Liste B	24/48 (50,0%)	6,57 [1,91; NA]	19/47 (40,4%)	12,19 [2,83; NA]	1,47 [0,65; 3,32] p=0,3511	1,24 [0,79; 1,94] p=0,3521	9,60% [-10,30%; 29,50%] p=0,3462	1,35 [0,74; 2,48] p=0,3250
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3844								
<60 ml/min	29/69 (42,0%)	4,57 [1,91; NA]	18/62 (29,0%)	NA [6,67; NA]	1,77 [0,86; 3,67] p=0,1229	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1291	13,00% [-3,20%; 29,20%] p=0,1164	1,71 [0,95; 3,07] p=0,0752
>=60 ml/min	54/126 (42,9%)	13,96 [4,89; NA]	42/131 (32,1%)	NA [11,04; NA]	1,59 [0,95; 2,64] p=0,0742	1,34 [0,97; 1,84] p=0,0760	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0722	1,27 [0,85; 1,91] p=0,2384
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5249								
ja	65/140 (46,4%)	5,68 [2,86; 16,72]	48/137 (35,0%)	12,19 [5,13; NA]	1,61 [0,99; 2,60] p=0,0542	1,32 [0,99; 1,77] p=0,0564	11,40% [-0,10%; 22,90%] p=0,0520	1,31 [0,90; 1,90] p=0,1569
nein	18/55 (32,7%)	NA [3,81; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,76; 4,18] p=0,1822	1,53 [0,81; 2,86] p=0,1867	11,30% [-5,10%; 27,70%] p=0,1772	1,68 [0,81; 3,49] p=0,1650

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9001								
Stadium I	16/39 (41,0%)	NA [1,48; NA]	9/36 (25,0%)	NA [5,13; NA]	2,09 [0,78; 5,61] p=0,1440	1,64 [0,83; 3,24] p=0,1531	16,00% [-4,90%; 37,00%] p=0,1336	1,64 [0,72; 3,71] p=0,2377
Stadium II	26/56 (46,4%)	9,69 [3,02; NA]	20/60 (33,3%)	NA [6,67; NA]	1,73 [0,82; 3,67] p=0,1514	1,39 [0,88; 2,20] p=0,1536	13,10% [-4,60%; 30,80%] p=0,1468	1,36 [0,76; 2,44] p=0,3010
Stadium III	7/19 (36,8%)	NA [0,99; NA]	6/18 (33,3%)	NA [2,00; NA]	1,17 [0,30; 4,51] p=0,8255	1,10 [0,46; 2,66] p=0,8235	3,50% [-27,20%; 34,20%] p=0,8230	1,56 [0,52; 4,64] p=0,4279
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5932								
anomal	7/11 (63,6%)	2,83 [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	2,00 [1,05; NA]	1,53 [0,31; 7,53] p=0,6064	1,19 [0,62; 2,29] p=0,5948	10,30% [-27,70%; 48,30%] p=0,5953	1,10 [0,40; 3,03] p=0,8559
normal	76/184 (41,3%)	13,96 [4,57; NA]	52/178 (29,2%)	NA [12,19; NA]	1,71 [1,10; 2,64] p=0,0163	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0177	12,10% [2,30%; 21,90%] p=0,0152	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0316
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7424								
ja	82/184 (44,6%)	9,69 [4,14; NA]	56/171 (32,7%)	NA [11,04; NA]	1,65 [1,07; 2,54] p=0,0227	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0245	11,80% [1,80%; 21,90%] p=0,0212	1,43 [1,02; 2,01] p=0,0400
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,16 [0,13; 10,43] p=0,8923

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4942								
anomal	23/51 (45,1%)	14,98 [2,83; 16,72]	17/55 (30,9%)	NA [4,93; NA]	1,84 [0,83; 4,06] p=0,1340	1,46 [0,89; 2,40] p=0,1369	14,20% [-4,10%; 32,50%] p=0,1290	1,54 [0,82; 2,89] p=0,1824
normal	15/44 (34,1%)	NA [2,79; NA]	16/52 (30,8%)	NA [11,04; NA]	1,16 [0,49; 2,74] p=0,7301	1,11 [0,62; 1,98] p=0,7285	3,30% [-15,50%; 22,10%] p=0,7291	1,10 [0,54; 2,22] p=0,7950
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3233								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,02; NA]	3/19 (15,8%)	NA [2,00; NA]	3,73 [0,78; 17,88] p=0,0941	2,61 [0,80; 8,52] p=0,1125	25,40% [-3,20%; 54,00%] p=0,0816	2,57 [0,66; 9,94] p=0,1719
Standardrisiko	59/138 (42,8%)	9,69 [3,75; NA]	50/147 (34,0%)	NA [6,67; NA]	1,45 [0,90; 2,34] p=0,1299	1,26 [0,93; 1,69] p=0,1307	8,70% [-2,50%; 20,00%] p=0,1282	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2260
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2043								
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	13,96 [3,81; NA]	17/71 (23,9%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,17; 4,61] p=0,0155	1,76 [1,09; 2,85] p=0,0205	18,30% [4,00%; 32,50%] p=0,0118	1,95 [1,10; 3,46] p=0,0222
ECOG-PS >=1	45/105 (42,9%)	7,62 [2,37; NA]	43/122 (35,2%)	12,19 [4,93; NA]	1,38 [0,81; 2,35] p=0,2416	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2406	7,60% [-5,10%; 20,30%] p=0,2404	1,24 [0,81; 1,88] p=0,3230

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,20 [4,70; 14,82]	67/193 (34,7%)	17,35 [6,74; NA]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0507	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0547	9,60% [-0,10%; 19,30%] p=0,0516	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2627
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0748								
männlich	46/108 (42,6%)	9,27 [4,73; NA]	32/117 (27,4%)	17,35 [11,30; NA]	1,97 [1,13; 3,44] p=0,0166	1,56 [1,08; 2,25] p=0,0182	15,20% [2,90%; 27,60%] p=0,0155	1,56 [0,99; 2,45] p=0,0533
weiblich	41/87 (47,1%)	7,42 [2,86; 14,82]	35/76 (46,1%)	3,71 [1,94; NA]	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8913	1,02 [0,74; 1,42] p=0,8910	1,10% [-14,30%; 16,40%] p=0,8909	0,88 [0,56; 1,38] p=0,5718
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5289								
<65 Jahre	54/108 (50,0%)	7,39 [2,92; NA]	33/97 (34,0%)	NA [4,73; NA]	1,94 [1,10; 3,41] p=0,0211	1,47 [1,05; 2,06] p=0,0244	16,00% [2,60%; 29,30%] p=0,0188	1,33 [0,86; 2,05] p=0,1997
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	12,95 [4,73; NA]	34/96 (35,4%)	17,35 [6,47; NA]	1,11 [0,61; 2,04] p=0,7251	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7243	2,50% [-11,50%; 16,50%] p=0,7245	1,05 [0,65; 1,71] p=0,8267
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2043								
weiß	71/151 (47,0%)	7,42 [4,67; 14,82]	50/143 (35,0%)	NA [6,47; NA]	1,65 [1,03; 2,64] p=0,0361	1,34 [1,02; 1,78] p=0,038	12,10% [0,90%; 23,20%] p=0,0342	1,25 [0,87; 1,80] p=0,2228

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [3,75; NA]	12/34 (35,3%)	17,35 [1,05; 17,35]	0,92 [0,33; 2,58] p=0,8701	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8693	-2,00% [-25,30%; 21,30%] p=0,8690	0,75 [0,32; 1,74] p=0,5057
andere	6/14 (42,9%)	2,50 [0,95; 9,27]	5/16 (31,3%)	NA [1,08; NA]	1,65 [0,37; 7,37] p=0,5176	1,37 [0,53; 3,53] p=0,5126	11,60% [-22,90%; 46,10%] p=0,5092	2,54 [0,77; 8,43] p=0,1279
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1001								
<=65 kg	27/62 (43,5%)	7,42 [2,20; NA]	33/74 (44,6%)	6,74 [1,91; NA]	0,96 [0,49; 1,89] p=0,9030	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9027	-1,00% [-17,80%; 15,70%] p=0,9026	0,89 [0,53; 1,47] p=0,6377
>65 kg bis 85 kg	42/96 (43,8%)	9,27 [4,67; NA]	24/74 (32,4%)	NA [4,70; NA]	1,62 [0,86; 3,05] p=0,1344	1,35 [0,91; 2,01] p=0,1419	11,30% [-3,30%; 25,90%] p=0,1278	1,20 [0,73; 1,99] p=0,4760
>85 kg	18/37 (48,6%)	4,73 [1,94; NA]	10/45 (22,2%)	NA [6,50; NA]	3,32 [1,28; 8,61] p=0,0126	2,19 [1,16; 4,15] p=0,0163	26,40% [6,30%; 46,60%] p=0,0102	2,49 [1,15; 5,40] p=0,0211
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3182								
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [9,20; NA]	15/43 (34,9%)	NA [6,34; NA]	0,96 [0,40; 2,30] p=0,9335	0,98 [0,55; 1,73] p=0,9331	-0,80% [-20,50%; 18,80%] p=0,9332	0,79 [0,39; 1,61] p=0,5153
Mayo-Stadium II	38/76 (50,0%)	4,67 [1,91; 13,01]	28/80 (35,0%)	17,35 [4,70; NA]	1,86 [0,98; 3,53] p=0,0588	1,43 [0,98; 2,08] p=0,0615	15,00% [-0,30%; 30,30%] p=0,0554	1,58 [0,97; 2,57] p=0,0682

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	4,73 [2,73; NA]	24/70 (34,3%)	NA [2,07; NA]	1,62 [0,82; 3,19] p=0,1620	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1654	11,50% [-4,50%; 27,60%] p=0,1573	1,16 [0,68; 1,96] p=0,5892
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0657								
Liste A	61/147 (41,5%)	9,27 [4,86; NA]	52/146 (35,6%)	17,35 [6,34; NA]	1,28 [0,80; 2,06] p=0,3020	1,17 [0,87; 1,56] p=0,3026	5,90% [-5,20%; 17,00%] p=0,3002	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9660
Liste B	26/48 (54,2%)	2,86 [1,84; NA]	15/47 (31,9%)	NA [6,47; NA]	2,52 [1,09; 5,82] p=0,0294	1,70 [1,04; 2,78] p=0,0351	22,30% [2,90%; 41,60%] p=0,0246	2,01 [1,06; 3,80] p=0,0325
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2815								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	7,36 [2,14; NA]	19/62 (30,6%)	NA [4,67; NA]	1,85 [0,90; 3,79] p=0,0942	1,47 [0,93; 2,31] p=0,1005	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0881	1,55 [0,87; 2,74] p=0,1339
>=60 ml/min	56/126 (44,4%)	9,27 [4,73; NA]	48/131 (36,6%)	17,35 [6,34; NA]	1,38 [0,84; 2,28] p=0,2035	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2042	7,80% [-4,20%; 19,80%] p=0,2015	1,08 [0,73; 1,58] p=0,7108
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9049								
ja	66/140 (47,1%)	4,73 [2,86; 9,27]	50/137 (36,5%)	11,30 [4,67; NA]	1,55 [0,96; 2,51] p=0,0731	1,29 [0,97; 1,71] p=0,0753	10,60% [-0,90%; 22,20%] p=0,0708	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3309
nein	21/55 (38,2%)	14,82 [9,20; NA]	17/56 (30,4%)	17,35 [9,30; NA]	1,42 [0,65; 3,12] p=0,3872	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3874	7,80% [-9,80%; 25,40%] p=0,3836	1,17 [0,61; 2,23] p=0,6310

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0185								
Stadium I	15/39 (38,5%)	12,95 [3,19; NA]	16/36 (44,4%)	6,47 [1,94; NA]	0,78 [0,31; 1,96] p=0,6016	0,86 [0,51; 1,48] p=0,5994	-6,00% [-28,30%; 16,30%] p=0,5987	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2455
Stadium II	28/56 (50,0%)	7,42 [2,92; NA]	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,48; 7,28] p=0,0029	2,14 [1,26; 3,63] p=0,0047	26,70% [9,80%; 43,60%] p=0,0020	2,25 [1,18; 4,28] p=0,0137
Stadium III	11/19 (57,9%)	1,92 [1,02; 9,27]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1394	1,74 [0,81; 3,71] p=0,1532	24,60% [-6,50%; 55,70%] p=0,1216	3,10 [1,12; 8,61] p=0,0298
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9562								
anomal	9/11 (81,8%)	4,30 [0,95; 9,27]	8/15 (53,3%)	2,89 [1,05; NA]	3,94 [0,63; 24,73] p=0,1391	1,53 [0,89; 2,66] p=0,1267	28,50% [-5,50%; 62,50%] p=0,1007	0,93 [0,34; 2,53] p=0,8814
normal	78/184 (42,4%)	9,20 [4,70; NA]	59/178 (33,1%)	17,35 [9,30; NA]	1,48 [0,97; 2,28] p=0,0702	1,28 [0,98; 1,67] p=0,0721	9,20% [-0,70%; 19,20%] p=0,0683	1,23 [0,88; 1,73] p=0,2325
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2627								
ja	84/184 (45,7%)	9,23 [4,70; NA]	62/171 (36,3%)	17,35 [6,74; NA]	1,48 [0,96; 2,26] p=0,0727	1,26 [0,98; 1,62] p=0,0750	9,40% [-0,80%; 19,60%] p=0,0706	1,21 [0,87; 1,68] p=0,2552
nein	3/11 (27,3%)	1,12 [1,02; 7,39]	5/22 (22,7%)	4,70 [1,05; NA]	1,27 [0,24; 6,70] p=0,7773	1,20 [0,35; 4,13] p=0,7723	4,50% [-27,10%; 36,20%] p=0,7781	2,33 [0,53; 10,33] p=0,2664

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0566								
anomal	23/51 (45,1%)	9,23 [4,67; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,16; 6,09] p=0,0203	1,91 [1,09; 3,35] p=0,0246	21,50% [3,80%; 39,10%] p=0,0173	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0693
normal	17/44 (38,6%)	14,82 [2,20; NA]	21/52 (40,4%)	17,35 [1,91; 17,35]	0,93 [0,41; 2,11] p=0,8622	0,96 [0,58; 1,57] p=0,8616	-1,70% [-21,40%; 17,90%] p=0,8613	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4699
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4724								
Hochrisiko	11/17 (64,7%)	3,75 [1,05; 14,82]	10/19 (52,6%)	4,01 [1,02; NA]	1,65 [0,43; 6,31] p=0,4695	1,23 [0,71; 2,14] p=0,4637	12,10% [-19,90%; 44,00%] p=0,4587	0,96 [0,41; 2,27] p=0,9278
Standardrisiko	58/138 (42,0%)	9,27 [7,36; NA]	44/147 (29,9%)	NA [11,30; NA]	1,70 [1,04; 2,77] p=0,0336	1,40 [1,02; 1,93] p=0,0350	12,10% [1,00%; 23,20%] p=0,0323	1,30 [0,88; 1,92] p=0,1924
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6802								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	12,95 [3,75; NA]	27/71 (38,0%)	17,35 [6,34; NA]	1,30 [0,69; 2,46] p=0,4136	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4166	6,40% [-8,80%; 21,70%] p=0,4099	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6312
ECOG-PS >=1	47/105 (44,8%)	7,36 [3,06; NA]	40/122 (32,8%)	NA [9,30; NA]	1,66 [0,97; 2,85] p=0,0649	1,36 [0,98; 1,90] p=0,0654	12,00% [-0,70%; 24,60%] p=0,0634	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2209

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	54/193 (28,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,20 [0,78; 1,85] p=0,4046	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4055	3,90% [-5,30%; 13,00%] p=0,4060	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5910
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3872								
männlich	35/108 (32,4%)	NA [9,27; NA]	31/117 (26,5%)	17,35 [17,35; NA]	1,33 [0,75; 2,36] p=0,3316	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3315	5,90% [-6,00%; 17,80%] p=0,3306	1,26 [0,78; 2,05] p=0,3410
weiblich	27/87 (31,0%)	NA [7,42; NA]	23/76 (30,3%)	NA [4,67; NA]	1,04 [0,53; 2,02] p=0,9154	1,02 [0,65; 1,63] p=0,9152	0,80% [-13,40%; 15,00%] p=0,9151	0,90 [0,51; 1,57] p=0,7011
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2464								
<65 Jahre	33/108 (30,6%)	NA [NA; NA]	28/97 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,59; 1,98] p=0,7921	1,06 [0,69; 1,61] p=0,7918	1,70% [-10,80%; 14,20%] p=0,7914	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7242
>=65 Jahre	29/87 (33,3%)	NA [4,67; NA]	26/96 (27,1%)	17,35 [17,35; NA]	1,35 [0,71; 2,54] p=0,3584	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3580	6,30% [-7,10%; 19,60%] p=0,3574	1,39 [0,82; 2,35] p=0,2276
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7238								
weiß	46/151 (30,5%)	NA [NA; NA]	38/143 (26,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,73; 2,01] p=0,4613	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4616	3,90% [-6,40%; 14,20%] p=0,4596	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7999

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [3,98; NA]	10/34 (29,4%)	17,35 [6,28; 17,35]	1,39 [0,49; 3,96] p=0,5405	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5380	7,30% [-15,80%; 30,30%] p=0,5375	1,18 [0,50; 2,77] p=0,7129
andere	5/14 (35,7%)	2,86 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,84; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	2,05 [0,61; 6,85] p=0,2439
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6697								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	NA [3,65; NA]	26/74 (35,1%)	17,35 [2,83; NA]	1,01 [0,50; 2,06] p=0,9663	1,01 [0,64; 1,59] p=0,9662	0,30% [-15,80%; 16,50%] p=0,9662	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7794
>65 kg bis 85 kg	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	16/74 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,78; 3,17] p=0,2097	1,40 [0,82; 2,37] p=0,2160	8,60% [-4,50%; 21,70%] p=0,1998	1,33 [0,72; 2,45] p=0,3632
>85 kg	11/37 (29,7%)	NA [2,86; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,06] p=0,7601	1,11 [0,56; 2,23] p=0,7584	3,10% [-16,50%; 22,70%] p=0,7593	1,28 [0,56; 2,90] p=0,5562
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4828								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [7,39; NA]	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,61; 3,94] p=0,3623	1,37 [0,69; 2,72] p=0,3651	8,70% [-9,70%; 27,00%] p=0,3553	1,36 [0,61; 3,03] p=0,4503
Mayo-Stadium II	17/76 (22,4%)	NA [NA; NA]	21/80 (26,3%)	NA [17,35; NA]	0,81 [0,39; 1,69] p=0,5736	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5734	-3,90% [-17,30%; 9,60%] p=0,5715	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5112

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	30/72 (41,7%)	4,67 [3,06; NA]	23/70 (32,9%)	NA [3,81; NA]	1,46 [0,74; 2,89] p=0,2796	1,27 [0,82; 1,95] p=0,2814	8,80% [-7,00%; 24,60%] p=0,2755	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4004
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6186								
Liste A	50/147 (34,0%)	NA [7,42; NA]	42/146 (28,8%)	17,35 [17,35; NA]	1,28 [0,78; 2,09] p=0,3341	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3347	5,20% [-5,40%; 15,90%] p=0,3324	1,16 [0,77; 1,74] p=0,4916
Liste B	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,39; 2,45] p=0,9527	0,98 [0,49; 1,96] p=0,9524	-0,50% [-18,00%; 16,90%] p=0,9524	0,93 [0,42; 2,08] p=0,8670
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1852								
<60 ml/min	27/69 (39,1%)	3,78 [2,00; NA]	18/62 (29,0%)	NA [4,67; NA]	1,57 [0,76; 3,26] p=0,2261	1,35 [0,83; 2,19] p=0,2305	10,10% [-6,00%; 26,20%] p=0,2199	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1570
>=60 ml/min	35/126 (27,8%)	NA [NA; NA]	36/131 (27,5%)	17,35 [17,35; NA]	1,01 [0,59; 1,75] p=0,9577	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9576	0,30% [-10,60%; 11,20%] p=0,9576	0,90 [0,57; 1,44] p=0,6689
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7129								
ja	49/140 (35,0%)	NA [4,76; NA]	40/137 (29,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,79; 2,17] p=0,3020	1,20 [0,85; 1,69] p=0,3029	5,80% [-5,20%; 16,80%] p=0,2999	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5526
nein	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0%)	17,35 [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,21] p=0,8676	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8671	-1,40% [-17,30%; 14,60%] p=0,8670	0,93 [0,44; 1,99] p=0,8546

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2379								
Stadium I	10/39 (25,6%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,48; 4,27] p=0,5247	1,32 [0,56; 3,10] p=0,5250	6,20% [-12,60%; 25,00%] p=0,5191	1,13 [0,43; 2,97] p=0,8059
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,75; NA]	19/60 (31,7%)	NA [6,44; NA]	1,50 [0,70; 3,22] p=0,2943	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2947	9,40% [-8,00%; 26,90%] p=0,2909	1,17 [0,64; 2,16] p=0,6128
Stadium III	9/19 (47,4%)	2,78 [1,02; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,62; NA]	3,15 [0,75; 13,17] p=0,1142	2,13 [0,80; 5,71] p=0,1323	25,10% [-4,40%; 54,70%] p=0,0953	3,59 [1,10; 11,74] p=0,0346
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3561								
anomal	8/11 (72,7%)	1,89 [0,95; 3,71]	7/15 (46,7%)	6,44 [1,02; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,78 [0,64; 4,94] p=0,2674
normal	54/184 (29,3%)	NA [NA; NA]	47/178 (26,4%)	NA [17,35; NA]	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5331	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5330	2,90% [-6,30%; 12,20%] p=0,5320	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7307
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9819								
ja	62/184 (33,7%)	NA [NA; NA]	47/171 (27,5%)	NA [17,35; NA]	1,34 [0,85; 2,11] p=0,2056	1,23 [0,89; 1,68] p=0,2075	6,20% [-3,40%; 15,80%] p=0,2030	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3186
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/22 (31,8%)	2,40 [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-31,80% [-51,30%; -12,40%] p=0,0014	NA [NA; NA] p=0,9966

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0010								
anomal	23/51 (45,1%)	9,27 [1,91; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,26; 6,85] p=0,0113	2,07 [1,15; 3,71] p=0,0149	23,30% [5,80%; 40,80%] p=0,0091	2,33 [1,16; 4,69] p=0,0175
normal	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,89; 17,35]	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0242	0,43 [0,20; 0,94] p=0,0338	-20,60% [-37,60%; -3,70%] p=0,0172	0,36 [0,15; 0,85] p=0,0208
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1562								
Hochrisiko	3/17 (17,6%)	NA [9,27; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	0,60 [0,12; 3,01] p=0,5380	0,67 [0,19; 2,40] p=0,5384	-8,70% [-35,50%; 18,20%] p=0,5267	0,39 [0,09; 1,77] p=0,2226
Standardrisiko	50/138 (36,2%)	NA [3,98; NA]	43/147 (29,3%)	17,35 [17,35; NA]	1,37 [0,84; 2,26] p=0,2099	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2105	7,00% [-3,90%; 17,90%] p=0,2086	1,30 [0,87; 1,96] p=0,2050
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9786								
ECOG-PS 0	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [17,35; NA]	1,22 [0,60; 2,50] p=0,5834	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5841	3,80% [-9,70%; 17,40%] p=0,5797	1,16 [0,62; 2,14] p=0,6470
ECOG-PS >=1	37/105 (35,2%)	NA [3,78; NA]	37/122 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,72; 2,18] p=0,4323	1,16 [0,80; 1,69] p=0,4311	4,90% [-7,30%; 17,20%] p=0,4320	1,15 [0,73; 1,81] p=0,5582

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	55/195 (28,2%)	NA [NA; NA]	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6132	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6140	2,30% [-6,50%; 11,10%] p=0,6131	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8792
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6329								
männlich	29/108 (26,9%)	NA [13,14; NA]	32/117 (27,4%)	NA [11,79; NA]	0,97 [0,54; 1,76] p=0,9332	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9330	-0,50% [-12,10%; 11,10%] p=0,9330	0,94 [0,57; 1,56] p=0,8168
weiblich	26/87 (29,9%)	NA [7,59; NA]	18/76 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,68; 2,77] p=0,3751	1,26 [0,75; 2,11] p=0,3772	6,20% [-7,40%; 19,80%] p=0,3701	1,16 [0,63; 2,11] p=0,6364
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0448								
<65 Jahre	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	27/97 (27,8%)	NA [11,30; NA]	0,78 [0,42; 1,47] p=0,4424	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4418	-4,70% [-16,60%; 7,30%] p=0,4421	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2148
>=65 Jahre	30/87 (34,5%)	NA [3,75; NA]	23/96 (24,0%)	NA [11,79; NA]	1,67 [0,88; 3,18] p=0,1180	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1201	10,50% [-2,60%; 23,70%] p=0,1164	1,54 [0,89; 2,65] p=0,1220
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3796								
weiß	44/151 (29,1%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,81; 2,31] p=0,2382	1,26 [0,86; 1,86] p=0,2400	6,10% [-3,90%; 16,10%] p=0,2353	1,18 [0,75; 1,86] p=0,4641

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	9/30 (30,0%)	NA [3,75; NA]	9/34 (26,5%)	NA [11,79; NA]	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7559	1,13 [0,52; 2,48] p=0,7540	3,50% [-18,60%; 25,60%] p=0,7544	1,04 [0,41; 2,61] p=0,9405
andere	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	3,71 [1,02; 12,42]	0,17 [0,03; 1,00] p=0,0418	0,29 [0,07; 1,13] p=0,0738	-35,70% [-66,30%; -5,10%] p=0,0222	0,44 [0,09; 2,14] p=0,3113
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2653								
<=65 kg	20/62 (32,3%)	NA [4,67; NA]	22/74 (29,7%)	NA [11,30; NA]	1,13 [0,54; 2,33] p=0,7515	1,08 [0,66; 1,79] p=0,7504	2,50% [-13,10%; 18,10%] p=0,7510	1,04 [0,57; 1,91] p=0,8952
>65 kg bis 85 kg	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	13/74 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,82; 3,69] p=0,1446	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1523	9,50% [-2,90%; 21,90%] p=0,1331	1,56 [0,80; 3,04] p=0,1899
>85 kg	9/37 (24,3%)	NA [13,14; NA]	15/45 (33,3%)	NA [3,84; NA]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3752	0,73 [0,36; 1,47] p=0,3795	-9,00% [-28,50%; 10,50%] p=0,3655	0,63 [0,27; 1,43] p=0,2667
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6260								
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [3,84; NA]	11/43 (25,6%)	NA [11,30; NA]	1,50 [0,60; 3,74] p=0,3843	1,33 [0,70; 2,54] p=0,3865	8,50% [-10,30%; 27,30%] p=0,3778	1,39 [0,64; 2,99] p=0,4049
Mayo-Stadium II	17/76 (22,4%)	NA [NA; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,47; 2,11] p=0,9843	0,99 [0,56; 1,78] p=0,9843	-0,10% [-13,20%; 13,00%] p=0,9843	0,98 [0,51; 1,91] p=0,9563

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	22/72 (30,6%)	NA [7,33; NA]	21/70 (30,0%)	12,42 [3,78; NA]	1,03 [0,50; 2,10] p=0,9428	1,02 [0,62; 1,68] p=0,9426	0,60% [-14,60%; 15,70%] p=0,9426	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4848
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5083								
Liste A	42/147 (28,6%)	NA [13,14; NA]	36/146 (24,7%)	NA [12,42; NA]	1,22 [0,73; 2,05] p=0,4493	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4494	3,90% [-6,20%; 14,00%] p=0,4480	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6458
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8%)	NA [11,30; NA]	0,88 [0,36; 2,14] p=0,7714	0,91 [0,48; 1,72] p=0,7703	-2,70% [-20,80%; 15,40%] p=0,7701	0,82 [0,39; 1,76] p=0,6175
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0940								
<60 ml/min	21/69 (30,4%)	NA [3,75; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,81; 4,11] p=0,1462	1,57 [0,84; 2,92] p=0,1530	11,10% [-3,60%; 25,70%] p=0,1382	1,73 [0,85; 3,51] p=0,1311
>=60 ml/min	34/126 (27,0%)	NA [NA; NA]	38/131 (29,0%)	NA [11,79; NA]	0,90 [0,52; 1,56] p=0,7185	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7182	-2,00% [-13,00%; 9,00%] p=0,7178	0,82 [0,51; 1,30] p=0,3920
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1114								
ja	37/140 (26,4%)	NA [NA; NA]	38/137 (27,7%)	NA [12,42; NA]	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8067	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8064	-1,30% [-11,80%; 9,20%] p=0,8064	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4358
nein	18/55 (32,7%)	NA [7,39; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,76; 4,18] p=0,1822	1,53 [0,81; 2,86] p=0,1867	11,30% [-5,10%; 27,70%] p=0,1772	1,68 [0,81; 3,50] p=0,1623

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0853								
Stadium I	9/39 (23,1%)	NA [9,33; NA]	10/36 (27,8%)	NA [2,83; NA]	0,78 [0,28; 2,21] p=0,6423	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6406	-4,70% [-24,40%; 15,00%] p=0,6404	0,67 [0,27; 1,64] p=0,3758
Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [5,36; NA]	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,89; 4,99] p=0,0875	1,75 [0,91; 3,38] p=0,0933	13,80% [-1,90%; 29,50%] p=0,0841	1,80 [0,85; 3,83] p=0,1239
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [1,87; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,69 [0,64; 21,45] p=0,1359	2,84 [0,66; 12,30] p=0,1622	20,50% [-5,00%; 45,90%] p=0,1149	4,14 [0,83; 20,51] p=0,0821
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5847								
anomal	6/11 (54,5%)	4,21 [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,05; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,62 [0,49; 5,33] p=0,4254
normal	49/184 (26,6%)	NA [NA; NA]	45/178 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7700	1,05 [0,74; 1,49] p=0,7698	1,30% [-7,70%; 10,40%] p=0,7696	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9912
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9828								
ja	55/184 (29,9%)	NA [NA; NA]	44/171 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3831	1,16 [0,83; 1,63] p=0,3839	4,20% [-5,20%; 13,50%] p=0,3811	1,13 [0,76; 1,68] p=0,5517
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/22 (27,3%)	12,42 [1,05; 12,42]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,30% [-45,90%; -8,70%] p=0,0041	NA [NA; NA] p=0,9971

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4170								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [13,14; NA]	12/55 (21,8%)	NA [12,42; NA]	1,36 [0,56; 3,29] p=0,5027	1,26 [0,64; 2,46] p=0,5019	5,60% [-10,80%; 22,00%] p=0,5010	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6885
normal	12/44 (27,3%)	NA [7,66; NA]	18/52 (34,6%)	11,79 [6,34; NA]	0,71 [0,29; 1,70] p=0,4417	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4438	-7,30% [-25,80%; 11,10%] p=0,4353	0,75 [0,36; 1,57] p=0,4473
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1431								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [1,94; NA]	8/19 (42,1%)	11,30 [1,45; 11,30]	0,57 [0,14; 2,29] p=0,4351	0,70 [0,28; 1,73] p=0,4375	-12,70% [-43,70%; 18,30%] p=0,4225	0,48 [0,15; 1,50] p=0,2065
Standardrisiko	41/138 (29,7%)	NA [13,14; NA]	37/147 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3911	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3910	4,50% [-5,80%; 14,90%] p=0,3904	1,13 [0,72; 1,77] p=0,5866
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4520								
ECOG-PS 0	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,66; 2,97] p=0,3835	1,30 [0,72; 2,33] p=0,3866	5,80% [-7,10%; 18,80%] p=0,3758	1,30 [0,67; 2,53] p=0,4391
ECOG-PS >=1	32/105 (30,5%)	NA [9,33; NA]	36/122 (29,5%)	NA [12,42; NA]	1,05 [0,59; 1,85] p=0,8741	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8738	1,00% [-11,00%; 12,90%] p=0,8739	0,94 [0,59; 1,52] p=0,8150

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/195 (17,9%)	NA [NA; NA]	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4321	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4315	3,00% [-4,40%; 10,40%] p=0,4301	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4950
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8734								
männlich	20/108 (18,5%)	NA [NA; NA]	18/117 (15,4%)	NA [16,79; NA]	1,25 [0,62; 2,51] p=0,5317	1,20 [0,67; 2,15] p=0,5314	3,10% [-6,70%; 13,00%] p=0,5316	1,22 [0,65; 2,31] p=0,5413
weiblich	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,53; 2,87] p=0,6313	1,19 [0,58; 2,43] p=0,6313	2,80% [-8,40%; 14,00%] p=0,6283	1,12 [0,52; 2,45] p=0,7685
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5949								
<65 Jahre	19/108 (17,6%)	NA [NA; NA]	15/97 (15,5%)	NA [16,79; NA]	1,17 [0,56; 2,45] p=0,6832	1,14 [0,61; 2,11] p=0,6830	2,10% [-8,00%; 12,30%] p=0,6815	1,02 [0,52; 2,02] p=0,9422
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,60; 2,89] p=0,4884	1,26 [0,65; 2,43] p=0,4882	3,80% [-7,00%; 14,60%] p=0,4886	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4329
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6570								
weiß	27/151 (17,9%)	NA [NA; NA]	21/143 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,68; 2,36] p=0,4595	1,22 [0,72; 2,05] p=0,4601	3,20% [-5,20%; 11,60%] p=0,4573	1,16 [0,66; 2,05] p=0,6099

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,73; 10,21] p=0,1305	2,27 [0,76; 6,78] p=0,1431	14,90% [-4,30%; 34,10%] p=0,1277	2,22 [0,67; 7,37] p=0,1933
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/16 (25,0%)	NA [2,92; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-46,20%; -3,80%] p=0,0209	NA [NA; NA] p=0,9970
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7535								
<=65 kg	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,61; 3,84] p=0,3586	1,43 [0,66; 3,09] p=0,3595	5,80% [-6,70%; 18,40%] p=0,3614	1,37 [0,59; 3,17] p=0,4631
>65 kg bis 85 kg	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/74 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,60; 3,48] p=0,4124	1,37 [0,64; 2,92] p=0,4154	4,50% [-6,00%; 15,00%] p=0,4021	1,36 [0,60; 3,08] p=0,4608
>85 kg	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2%)	16,79 [16,79; NA]	0,82 [0,28; 2,41] p=0,7152	0,85 [0,36; 2,02] p=0,7146	-3,30% [-20,80%; 14,20%] p=0,7117	0,89 [0,34; 2,35] p=0,8160
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8977								
Mayo-Stadium I	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,40; 4,00] p=0,6900	1,22 [0,46; 3,23] p=0,6893	3,10% [-11,90%; 18,00%] p=0,6870	1,24 [0,43; 3,57] p=0,6945
Mayo-Stadium II	14/76 (18,4%)	NA [NA; NA]	12/80 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,55; 2,98] p=0,5678	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5675	3,40% [-8,30%; 15,10%] p=0,5670	1,29 [0,60; 2,79] p=0,5158

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,49; 2,85] p=0,7107	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7102	2,30% [-10,00%; 14,70%] p=0,7094	1,05 [0,47; 2,35] p=0,9025
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4557								
Liste A	27/147 (18,4%)	NA [NA; NA]	20/146 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,76; 2,66] p=0,2771	1,34 [0,79; 2,28] p=0,2790	4,70% [-3,70%; 13,10%] p=0,2751	1,31 [0,74; 2,34] p=0,3572
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,29; 2,42] p=0,7536	0,87 [0,37; 2,06] p=0,7526	-2,50% [-17,90%; 12,90%] p=0,7523	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7424
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8157								
<60 ml/min	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,31; 3,75] p=0,8969	1,08 [0,35; 3,36] p=0,8966	0,60% [-8,90%; 10,10%] p=0,8963	1,02 [0,31; 3,36] p=0,9691
>=60 ml/min	29/126 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/131 (18,3%)	NA [16,79; NA]	1,33 [0,73; 2,44] p=0,3533	1,26 [0,78; 2,04] p=0,3539	4,70% [-5,20%; 14,60%] p=0,3523	1,23 [0,72; 2,12] p=0,4498
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8370								
ja	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3%)	NA [16,79; NA]	1,32 [0,71; 2,47] p=0,3852	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3861	4,00% [-4,90%; 12,90%] p=0,3832	1,19 [0,67; 2,10] p=0,5518
nein	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,35; 2,95] p=0,9691	1,02 [0,41; 2,52] p=0,9689	0,30% [-12,80%; 13,30%] p=0,9689	1,08 [0,41; 2,88] p=0,8736

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8790								
Stadium I	10/39 (25,6%)	NA [12,95; NA]	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,42; 3,50] p=0,7308	1,15 [0,51; 2,60] p=0,7297	3,40% [-15,90%; 22,70%] p=0,7284	1,07 [0,42; 2,73] p=0,8821
Stadium II	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7245	0,86 [0,36; 2,02] p=0,7239	-2,40% [-15,50%; 10,80%] p=0,7227	0,76 [0,30; 1,94] p=0,5706
Stadium III	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 16,33] p=0,9691	0,95 [0,06; 14,04] p=0,9686	-0,30% [-14,90%; 14,30%] p=0,9687	1,14 [0,07; 18,26] p=0,9259
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5383								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,11 [0,24; 39,54] p=0,3733	2,73 [0,28; 26,42] p=0,3865	11,50% [-14,50%; 37,60%] p=0,3864	2,48 [0,22; 27,49] p=0,4600
normal	33/184 (17,9%)	NA [NA; NA]	28/178 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,67; 2,03] p=0,5759	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5759	2,20% [-5,50%; 9,90%] p=0,5749	1,12 [0,68; 1,85] p=0,6572
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9871								
ja	35/184 (19,0%)	NA [NA; NA]	25/171 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,78; 2,41] p=0,2695	1,30 [0,81; 2,08] p=0,2715	4,40% [-3,40%; 12,20%] p=0,2662	1,29 [0,77; 2,16] p=0,3314
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9962

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0767								
anomal	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	7/55 (12,7%)	NA [16,79; NA]	2,11 [0,76; 5,87] p=0,1493	1,85 [0,79; 4,33] p=0,1568	10,80% [-3,80%; 25,40%] p=0,1470	2,10 [0,81; 5,40] p=0,1244
normal	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,17; 1,72] p=0,2927	0,59 [0,22; 1,60] p=0,3004	-7,90% [-22,10%; 6,40%] p=0,2788	0,56 [0,19; 1,65] p=0,2921
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1294								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [1,94; NA]	0,33 [0,03; 3,56] p=0,3518	0,37 [0,04; 3,25] p=0,3717	-9,90% [-29,80%; 9,90%] p=0,3279	0,29 [0,03; 2,82] p=0,2875
Standardrisiko	29/138 (21,0%)	NA [NA; NA]	21/147 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,86; 2,96] p=0,1362	1,47 [0,88; 2,45] p=0,1390	6,70% [-2,10%; 15,60%] p=0,1359	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1500
Diarrhö Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2865								
ECOG-PS 0	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,76; 4,01] p=0,1893	1,58 [0,79; 3,15] p=0,1968	8,10% [-3,70%; 19,90%] p=0,1765	1,56 [0,73; 3,33] p=0,2534
ECOG-PS >=1	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	19/122 (15,6%)	NA [16,79; NA]	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7867	0,92 [0,49; 1,71] p=0,7865	-1,30% [-10,60%; 8,00%] p=0,7857	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7521

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/195 (24,6%)	NA [NA; NA]	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,82; 2,15] p=0,2540	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2547	4,80% [-3,40%; 13,00%] p=0,2517	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3904
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1442								
männlich	26/108 (24,1%)	NA [NA; NA]	28/117 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9801	1,01 [0,63; 1,60] p=0,9801	0,10% [-11,00%; 11,30%] p=0,9801	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8746
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,98; 5,08] p=0,0525	1,92 [0,97; 3,80] p=0,0602	12,10% [0,20%; 24,00%] p=0,0454	1,91 [0,91; 4,04] p=0,0892
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3760								
<65 Jahre	32/108 (29,6%)	NA [NA; NA]	19/97 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,90; 3,31] p=0,0976	1,51 [0,92; 2,49] p=0,1027	10,00% [-1,60%; 21,70%] p=0,0921	1,42 [0,80; 2,50] p=0,2299
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,44; 1,91] p=0,8104	0,93 [0,51; 1,69] p=0,8100	-1,40% [-12,80%; 10,00%] p=0,8096	0,95 [0,49; 1,85] p=0,8843
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3561								
weiß	37/151 (24,5%)	NA [NA; NA]	22/143 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,99; 3,21] p=0,0514	1,59 [0,99; 2,56] p=0,0551	9,10% [0,10%; 18,20%] p=0,0485	1,56 [0,92; 2,65] p=0,0983

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [11,11; NA]	11/34 (32,4%)	NA [1,91; NA]	0,76 [0,26; 2,24] p=0,6220	0,82 [0,38; 1,77] p=0,6214	-5,70% [-28,00%; 16,60%] p=0,6174	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4804
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,95; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,02; NA]	0,60 [0,11; 3,15] p=0,5507	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5505	-9,80% [-41,10%; 21,40%] p=0,5382	1,00 [0,23; 4,27] p=0,9958
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5002								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [11,11; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,67; 3,29] p=0,3294	1,35 [0,74; 2,48] p=0,3292	7,10% [-7,20%; 21,50%] p=0,3303	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4517
>65 kg bis 85 kg	21/96 (21,9%)	NA [NA; NA]	16/74 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,12] p=0,9684	1,01 [0,57; 1,80] p=0,9683	0,30% [-12,30%; 12,80%] p=0,9683	0,95 [0,50; 1,83] p=0,8909
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [2,99; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,68; 5,95] p=0,2050	1,74 [0,73; 4,12] p=0,2093	11,50% [-6,30%; 29,30%] p=0,2066	1,95 [0,74; 5,12] p=0,1757
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1567								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [9,20; NA]	12/43 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,49; 3,00] p=0,6802	1,14 [0,60; 2,16] p=0,6794	4,00% [-14,90%; 22,90%] p=0,6777	1,09 [0,51; 2,32] p=0,8291
Mayo-Stadium II	19/76 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,01; 5,42] p=0,0456	2,00 [0,99; 4,02] p=0,0517	12,50% [0,40%; 24,60%] p=0,0435	2,11 [0,98; 4,53] p=0,0565

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	14/72 (19,4%)	NA [NA; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6197	0,85 [0,45; 1,61] p=0,6190	-3,40% [-16,80%; 10,00%] p=0,6184	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4768
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3060								
Liste A	34/147 (23,1%)	NA [NA; NA]	30/146 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,67; 2,03] p=0,5935	1,13 [0,73; 1,74] p=0,5933	2,60% [-6,90%; 12,00%] p=0,5926	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7859
Liste B	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,75; 5,36] p=0,1628	1,71 [0,79; 3,70] p=0,1704	12,10% [-4,60%; 28,90%] p=0,1554	1,80 [0,76; 4,30] p=0,1833
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9877								
<60 ml/min	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,54; 2,92] p=0,5945	1,20 [0,62; 2,33] p=0,5944	3,80% [-10,20%; 17,80%] p=0,5914	1,22 [0,58; 2,59] p=0,5965
>=60 ml/min	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	26/131 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,76; 2,47] p=0,2883	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2893	5,50% [-4,70%; 15,80%] p=0,2871	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4310
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5572								
ja	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	24/137 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,84; 2,71] p=0,1671	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1699	6,80% [-2,80%; 16,30%] p=0,1643	1,35 [0,80; 2,28] p=0,2606
nein	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,43; 2,41] p=0,9562	1,02 [0,54; 1,93] p=0,9560	0,50% [-15,70%; 16,60%] p=0,9560	1,02 [0,49; 2,15] p=0,9539

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7000								
Stadium I	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,90; 10,99] p=0,0663	2,54 [0,89; 7,26] p=0,0823	17,10% [-0,40%; 34,60%] p=0,0550	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1196
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [8,12; NA]	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,81; 4,24] p=0,1415	1,57 [0,86; 2,87] p=0,1457	12,30% [-3,90%; 28,50%] p=0,1379	1,50 [0,74; 3,05] p=0,2597
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [1,05; NA]	4/18 (22,2%)	NA [1,91; NA]	0,93 [0,20; 4,47] p=0,9321	0,95 [0,28; 3,23] p=0,9312	-1,20% [-27,70%; 25,40%] p=0,9312	1,17 [0,29; 4,67] p=0,8266
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2323								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,02; NA]	0,44 [0,07; 2,89] p=0,3988	0,55 [0,13; 2,31] p=0,4105	-15,20% [-48,10%; 17,80%] p=0,3681	0,52 [0,10; 2,69] p=0,4377
normal	46/184 (25,0%)	NA [NA; NA]	33/178 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,89; 2,42] p=0,1373	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1397	6,50% [-2,00%; 14,90%] p=0,1349	1,34 [0,85; 2,09] p=0,2027
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3827								
ja	47/184 (25,5%)	NA [NA; NA]	37/171 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,76; 2,03] p=0,3876	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3884	3,90% [-4,90%; 12,70%] p=0,3854	1,16 [0,75; 1,78] p=0,4995
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,12; 37,12] p=0,6115	2,00 [0,14; 29,04] p=0,6116	4,50% [-14,50%; 23,60%] p=0,6407	4,14 [0,26; 66,47] p=0,3163

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3918								
anomal	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,76; 6,61] p=0,1370	1,98 [0,79; 4,96] p=0,1459	10,70% [-3,30%; 24,60%] p=0,1349	1,92 [0,71; 5,20] p=0,1991
normal	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,40; 2,95] p=0,8814	1,06 [0,47; 2,38] p=0,8808	1,20% [-14,80%; 17,20%] p=0,8810	1,06 [0,43; 2,62] p=0,8927
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7502								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [0,99; NA]	4/19 (21,1%)	NA [1,08; NA]	2,04 [0,46; 9,03] p=0,3477	1,68 [0,57; 4,95] p=0,3496	14,20% [-14,90%; 43,40%] p=0,3389	1,52 [0,43; 5,41] p=0,5132
Standardrisiko	30/138 (21,7%)	NA [NA; NA]	26/147 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,72; 2,32] p=0,3904	1,23 [0,77; 1,97] p=0,3907	4,10% [-5,20%; 13,30%] p=0,3901	1,18 [0,70; 1,99] p=0,5396
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0906								
ECOG-PS 0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	12/71 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,98; 4,54] p=0,0548	1,77 [0,97; 3,25] p=0,0629	13,10% [0,20%; 26,00%] p=0,0461	1,89 [0,96; 3,74] p=0,0661
ECOG-PS >=1	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	26/122 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,76] p=0,8083	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8081	-1,30% [-11,90%; 9,20%] p=0,8075	0,88 [0,50; 1,57] p=0,6675

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 PunkteAnhang 4-I Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC-QLQ C30 Verschlechterung*>= *Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	8,84 [3,75; NA]	102/193 (52,8%)	3,75 [2,86; 4,76]	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0640	0,82 [0,67; 1,01] p=0,0635	-9,30% [-19,00%; 0,40%] p=0,0613	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0907
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1443								
männlich	51/108 (47,2%)	4,67 [2,79; NA]	60/117 (51,3%)	3,78 [2,83; 5,72]	0,85 [0,50; 1,44] p=0,5437	0,92 [0,71; 1,20] p=0,5439	-4,10% [-17,10%; 9,00%] p=0,5425	0,91 [0,63; 1,32] p=0,6103
weiblich	33/87 (37,9%)	NA [4,14; NA]	42/76 (55,3%)	3,75 [2,83; 4,99]	0,49 [0,27; 0,93] p=0,0272	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0283	-17,30% [-32,50%; -2,20%] p=0,0248	0,58 [0,36; 0,91] p=0,0183
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3403								
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	NA [2,89; NA]	44/97 (45,4%)	4,73 [3,71; NA]	0,93 [0,53; 1,61] p=0,7915	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7908	-1,80% [-15,50%; 11,80%] p=0,7910	0,88 [0,58; 1,32] p=0,5355
>=65 Jahre	37/87 (42,5%)	5,82 [2,76; NA]	58/96 (60,4%)	2,86 [1,97; 3,78]	0,48 [0,27; 0,88] p=0,0159	0,70 [0,53; 0,94] p=0,0189	-17,90% [-32,20%; -3,60%] p=0,0140	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0376

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2906								
weiß	68/151 (45,0%)	5,58 [3,71; NA]	79/143 (55,2%)	3,68 [2,79; 4,70]	0,66 [0,42; 1,05] p=0,0806	0,81 [0,65; 1,03] p=0,0813	-10,20% [-21,60%; 1,20%] p=0,0785	0,70 [0,51; 0,97] p=0,0321
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [1,91; NA]	17/34 (50,0%)	3,78 [2,76; NA]	0,58 [0,21; 1,58] p=0,2871	0,73 [0,41; 1,31] p=0,2930	-13,30% [-37,40%; 10,70%] p=0,2778	0,67 [0,31; 1,43] p=0,3026
andere	5/14 (35,7%)	1,91 [0,92; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,02; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,69 [0,51; 5,57] p=0,3918
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5078								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	NA [3,94; NA]	40/74 (54,1%)	3,78 [2,86; 5,75]	0,47 [0,23; 0,93] p=0,0310	0,66 [0,44; 0,97] p=0,0372	-18,60% [-35,00%; -2,10%] p=0,0270	0,58 [0,34; 0,97] p=0,0397
>65 kg bis 85 kg	45/96 (46,9%)	4,89 [2,83; NA]	35/74 (47,3%)	3,84 [1,97; NA]	0,98 [0,54; 1,80] p=0,9565	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9564	-0,40% [-15,60%; 14,70%] p=0,9564	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5693
>85 kg	17/37 (45,9%)	3,98 [1,91; NA]	27/45 (60,0%)	2,89 [1,91; 4,86]	0,57 [0,23; 1,37] p=0,2069	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2164	-14,10% [-35,60%; 7,50%] p=0,2004	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3842
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8379								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [2,89; NA]	19/43 (44,2%)	11,53 [3,71; NA]	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5728	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708	-5,90% [-26,20%; 14,40%] p=0,5703	0,85 [0,44; 1,61] p=0,6134

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	12,26 [2,89; NA]	44/80 (55,0%)	3,84 [2,83; 6,50]	0,59 [0,32; 1,12] p=0,1084	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1124	-12,90% [-28,50%; 2,70%] p=0,1043	0,75 [0,47; 1,18] p=0,2089
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	34/72 (47,2%)	4,67 [1,94; NA]	39/70 (55,7%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,71 [0,37; 1,38] p=0,3131	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3131	-8,50% [-24,90%; 7,90%] p=0,3096	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0707
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5005								
Liste A	59/147 (40,1%)	12,98 [4,27; NA]	73/146 (50,0%)	3,78 [2,83; 4,99]	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0903	0,80 [0,62; 1,04] p=0,0919	-9,90% [-21,20%; 1,50%] p=0,0882	0,71 [0,50; 1,00] p=0,0486
Liste B	25/48 (52,1%)	3,71 [1,97; NA]	29/47 (61,7%)	3,75 [1,94; 4,86]	0,68 [0,30; 1,53] p=0,3465	0,84 [0,59; 1,20] p=0,3462	-9,60% [-29,40%; 10,20%] p=0,3415	0,87 [0,51; 1,48] p=0,6032
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5695								
<60 ml/min	24/69 (34,8%)	12,98 [3,48; NA]	31/62 (50,0%)	3,75 [2,83; 6,50]	0,53 [0,26; 1,08] p=0,0792	0,70 [0,46; 1,05] p=0,0812	-15,20% [-32,00%; 1,60%] p=0,0753	0,64 [0,37; 1,09] p=0,0993
>=60 ml/min	60/126 (47,6%)	4,89 [2,89; NA]	71/131 (54,2%)	3,75 [2,79; 4,76]	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2925	0,88 [0,69; 1,12] p=0,2935	-6,60% [-18,80%; 5,60%] p=0,2905	0,79 [0,56; 1,11] p=0,1727
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2630								
ja	60/140 (42,9%)	5,82 [3,48; NA]	75/137 (54,7%)	2,92 [2,43; 3,84]	0,62 [0,39; 1,00] p=0,0482	0,78 [0,61; 1,00] p=0,0497	-11,90% [-23,60%; -0,20%] p=0,0463	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0180

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	24/55 (43,6%)	12,26 [2,69; NA]	27/56 (48,2%)	6,50 [3,71; NA]	0,83 [0,39; 1,76] p=0,6300	0,91 [0,60; 1,36] p=0,6291	-4,60% [-23,10%; 13,90%] p=0,6281	0,96 [0,55; 1,66] p=0,8767
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8783								
Stadium I	21/39 (53,8%)	2,89 [1,94; NA]	21/36 (58,3%)	1,94 [1,91; 4,04]	0,83 [0,33; 2,08] p=0,6976	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6955	-4,50% [-26,90%; 18,00%] p=0,6953	0,74 [0,41; 1,36] p=0,3340
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [2,69; NA]	32/60 (53,3%)	4,70 [2,92; 11,53]	0,61 [0,29; 1,27] p=0,1882	0,77 [0,52; 1,14] p=0,1926	-12,30% [-30,30%; 5,80%] p=0,1827	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1973
Stadium III	9/19 (47,4%)	4,27 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	4,99 [1,08; NA]	0,57 [0,15; 2,12] p=0,4082	0,78 [0,42; 1,41] p=0,4056	-13,70% [-45,50%; 18,10%] p=0,3970	0,94 [0,39; 2,27] p=0,8884
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8988								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	0,75 [0,14; 4,13] p=0,7457	0,82 [0,25; 2,72] p=0,7434	-6,10% [-41,60%; 29,50%] p=0,7381	0,73 [0,17; 3,08] p=0,6717
normal	81/184 (44,0%)	5,58 [3,71; NA]	97/178 (54,5%)	3,71 [2,83; 4,70]	0,66 [0,43; 0,99] p=0,0466	0,81 [0,65; 1,00] p=0,0476	-10,50% [-20,70%; -0,20%] p=0,0451	0,74 [0,55; 0,99] p=0,0466
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5546								
ja	83/184 (45,1%)	5,82 [3,71; NA]	94/171 (55,0%)	3,75 [2,86; 4,86]	0,67 [0,44; 1,02] p=0,0637	0,82 [0,67; 1,01] p=0,0641	-9,90% [-20,20%; 0,50%] p=0,0620	0,75 [0,56; 1,01] p=0,0603

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	1/11 (9,1%)	12,26 [NA; NA]	8/22 (36,4%)	2,89 [1,97; NA]	0,17 [0,02; 1,63] p=0,1025	0,25 [0,04; 1,75] p=0,1632	-27,30% [-53,60%; -1,00%] p=0,0423	0,28 [0,03; 2,30] p=0,2359
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5608								
anomal	25/51 (49,0%)	4,27 [1,97; NA]	29/55 (52,7%)	3,71 [1,94; 11,53]	0,86 [0,40; 1,85] p=0,7042	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7035	-3,70% [-22,70%; 15,30%] p=0,7026	0,91 [0,53; 1,55] p=0,7207
normal	18/44 (40,9%)	12,98 [1,94; NA]	29/52 (55,8%)	3,78 [1,97; 6,50]	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1488	0,73 [0,48; 1,13] p=0,1576	-14,90% [-34,70%; 5,00%] p=0,1419	0,72 [0,40; 1,31] p=0,2859
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2963								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	12,26 [2,79; NA]	11/19 (57,9%)	2,83 [1,91; 5,72]	0,51 [0,14; 1,92] p=0,3234	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3299	-16,70% [-49,00%; 15,50%] p=0,3096	0,44 [0,17; 1,15] p=0,0957
Standardrisiko	62/138 (44,9%)	5,58 [2,83; NA]	79/147 (53,7%)	3,75 [2,86; 4,86]	0,70 [0,44; 1,12] p=0,1376	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1401	-8,80% [-20,40%; 2,80%] p=0,1354	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2076
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1540								
ECOG-PS 0	46/90 (51,1%)	3,09 [1,97; NA]	38/71 (53,5%)	3,71 [2,83; 6,50]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7619	0,95 [0,71; 1,28] p=0,7606	-2,40% [-17,90%; 13,10%] p=0,7610	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7958
ECOG-PS >=1	38/105 (36,2%)	12,98 [4,89; NA]	64/122 (52,5%)	3,78 [2,83; 4,86]	0,51 [0,30; 0,88] p=0,0142	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0171	-16,30% [-29,00%; -3,50%] p=0,0125	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0102

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	NA [7,82; NA]	80/193 (41,5%)	8,21 [4,67; NA]	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2682	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2761	-5,50% [-15,40%; 4,40%] p=0,2735	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0757
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1407								
männlich	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	48/117 (41,0%)	10,91 [4,14; NA]	0,58 [0,33; 1,01] p=0,0536	0,70 [0,48; 1,01] p=0,0572	-12,30% [-24,70%; 0,00%] p=0,0503	0,59 [0,38; 0,94] p=0,0246
weiblich	39/87 (44,8%)	7,82 [3,78; NA]	32/76 (42,1%)	6,50 [3,75; NA]	1,12 [0,60; 2,08] p=0,7274	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7271	2,70% [-12,50%; 18,00%] p=0,7263	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8358
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9703								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	10,25 [4,63; NA]	44/97 (45,4%)	4,99 [2,83; NA]	0,86 [0,49; 1,50] p=0,5951	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5939	-3,70% [-17,30%; 9,90%] p=0,5941	0,74 [0,48; 1,12] p=0,1487
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	NA [9,27; NA]	36/96 (37,5%)	10,91 [6,50; NA]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2104	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2139	-8,80% [-22,30%; 4,80%] p=0,2056	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2213
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2207								
weiß	54/151 (35,8%)	NA [7,66; NA]	61/143 (42,7%)	6,70 [3,75; NA]	0,75 [0,47; 1,20] p=0,2267	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2269	-6,90% [-18,00%; 4,20%] p=0,2251	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0584

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	14/30 (46,7%)	9,43 [1,91; NA]	12/34 (35,3%)	10,91 [7,39; NA]	1,60 [0,59; 4,38] p=0,3591	1,32 [0,73; 2,40] p=0,3572	11,40% [-12,60%; 35,40%] p=0,3533	1,37 [0,63; 2,96] p=0,4304
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,83; NA]	7/16 (43,8%)	NA [1,02; NA]	0,21 [0,04; 1,29] p=0,0841	0,33 [0,08; 1,32] p=0,1167	-29,50% [-59,90%; 1,00%] p=0,0578	0,39 [0,08; 1,88] p=0,2396
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9011								
<=65 kg	21/62 (33,9%)	NA [7,42; NA]	32/74 (43,2%)	7,39 [3,75; NA]	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2661	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2709	-9,40% [-25,70%; 6,90%] p=0,2602	0,70 [0,41; 1,22] p=0,2132
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	NA [4,89; NA]	32/74 (43,2%)	6,50 [1,94; NA]	0,79 [0,42; 1,46] p=0,4499	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4469	-5,70% [-20,60%; 9,10%] p=0,4491	0,72 [0,45; 1,16] p=0,1746
>85 kg	13/37 (35,1%)	NA [3,71; NA]	16/45 (35,6%)	NA [3,38; NA]	0,98 [0,40; 2,44] p=0,9686	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9684	-0,40% [-21,20%; 20,40%] p=0,9684	0,91 [0,44; 1,89] p=0,7969
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1853								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [4,63; NA]	19/43 (44,2%)	11,11 [2,40; NA]	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5728	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708	-5,90% [-26,20%; 14,40%] p=0,5703	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3152
Mayo-Stadium II	33/76 (43,4%)	7,42 [3,55; NA]	34/80 (42,5%)	7,49 [3,52; NA]	1,04 [0,55; 1,96] p=0,9078	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9075	0,90% [-14,60%; 16,50%] p=0,9075	1,04 [0,64; 1,67] p=0,8823

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	19/72 (26,4%)	NA [9,43; NA]	27/70 (38,6%)	8,21 [3,68; NA]	0,57 [0,28; 1,16] p=0,1222	0,68 [0,42; 1,11] p=0,1259	-12,20% [-27,50%; 3,10%] p=0,1183	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0250
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1286								
Liste A	55/147 (37,4%)	NA [7,39; NA]	57/146 (39,0%)	10,91 [4,83; NA]	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7749	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7746	-1,60% [-12,80%; 9,50%] p=0,7745	0,87 [0,60; 1,26] p=0,4687
Liste B	15/48 (31,3%)	NA [4,73; NA]	23/47 (48,9%)	6,50 [1,91; NA]	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0801	0,64 [0,38; 1,06] p=0,0855	-17,70% [-37,10%; 1,70%] p=0,0739	0,50 [0,26; 0,96] p=0,0376
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0467								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	10,25 [4,43; NA]	19/62 (30,6%)	NA [6,70; NA]	1,29 [0,62; 2,67] p=0,5007	1,18 [0,73; 1,93] p=0,5013	5,60% [-10,50%; 21,70%] p=0,4973	1,24 [0,68; 2,24] p=0,4892
>=60 ml/min	45/126 (35,7%)	NA [7,66; NA]	61/131 (46,6%)	6,50 [3,29; 12,91]	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0779	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0805	-10,90% [-22,80%; 1,10%] p=0,0753	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0106
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2957								
ja	48/140 (34,3%)	NA [7,66; NA]	58/137 (42,3%)	6,70 [3,75; NA]	0,71 [0,44; 1,16] p=0,1689	0,81 [0,60; 1,09] p=0,1701	-8,10% [-19,50%; 3,40%] p=0,1669	0,67 [0,46; 0,98] p=0,0404
nein	22/55 (40,0%)	NA [4,60; NA]	22/56 (39,3%)	NA [4,14; NA]	1,03 [0,48; 2,21] p=0,9390	1,02 [0,64; 1,61] p=0,9387	0,70% [-17,50%; 18,90%] p=0,9387	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9557

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4231								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [3,55; NA]	18/36 (50,0%)	3,75 [1,87; 11,11]	0,56 [0,22; 1,41] p=0,2204	0,72 [0,42; 1,22] p=0,2218	-14,10% [-36,30%; 8,10%] p=0,2134	0,50 [0,25; 1,01] p=0,0529
Stadium II	25/56 (44,6%)	10,25 [3,71; NA]	26/60 (43,3%)	8,21 [3,38; NA]	1,05 [0,51; 2,20] p=0,8876	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8871	1,30% [-16,80%; 19,40%] p=0,8871	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6855
Stadium III	6/19 (31,6%)	9,13 [3,98; NA]	6/18 (33,3%)	NA [1,08; NA]	0,92 [0,23; 3,66] p=0,9105	0,95 [0,37; 2,40] p=0,9093	-1,80% [-31,90%; 28,40%] p=0,9093	1,01 [0,33; 3,14] p=0,9860
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7756								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	5,82 [2,79; NA]	0,86 [0,17; 4,27] p=0,8535	0,91 [0,34; 2,46] p=0,8515	-3,60% [-41,40%; 34,10%] p=0,8501	0,48 [0,13; 1,77] p=0,2697
normal	66/184 (35,9%)	NA [7,39; NA]	74/178 (41,6%)	8,21 [4,14; NA]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2660	0,86 [0,67; 1,12] p=0,2662	-5,70% [-15,70%; 4,30%] p=0,2647	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1154
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6354								
ja	68/184 (37,0%)	NA [7,82; NA]	72/171 (42,1%)	10,91 [4,83; NA]	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3220	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3215	-5,10% [-15,30%; 5,00%] p=0,3210	0,77 [0,55; 1,08] p=0,1270
nein	2/11 (18,2%)	4,60 [1,02; 4,60]	8/22 (36,4%)	3,68 [1,05; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	1,16 [0,24; 5,69] p=0,8533

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1640								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [10,25; NA]	23/55 (41,8%)	7,39 [3,52; NA]	0,53 [0,23; 1,19] p=0,1228	0,66 [0,38; 1,13] p=0,1296	-14,40% [-32,30%; 3,50%] p=0,1154	0,53 [0,27; 1,04] p=0,0650
normal	17/44 (38,6%)	NA [3,71; NA]	20/52 (38,5%)	12,91 [4,14; NA]	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9861	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9860	0,20% [-19,40%; 19,70%] p=0,9860	1,05 [0,55; 2,00] p=0,8882
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6221								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [3,71; NA]	7/19 (36,8%)	3,81 [1,87; NA]	0,71 [0,18; 2,89] p=0,6416	0,80 [0,31; 2,05] p=0,6396	-7,40% [-38,10%; 23,20%] p=0,6347	0,55 [0,17; 1,74] p=0,3083
Standardrisiko	47/138 (34,1%)	NA [9,27; NA]	61/147 (41,5%)	8,21 [4,83; NA]	0,73 [0,45; 1,18] p=0,1966	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1987	-7,40% [-18,70%; 3,80%] p=0,1939	0,72 [0,49; 1,06] p=0,0946
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9959								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	NA [4,73; NA]	33/71 (46,5%)	6,70 [2,89; NA]	0,80 [0,43; 1,51] p=0,4965	0,89 [0,62; 1,26] p=0,4936	-5,40% [-20,80%; 10,10%] p=0,4952	0,74 [0,46; 1,18] p=0,2017
ECOG-PS >=1	33/105 (31,4%)	NA [7,66; NA]	47/122 (38,5%)	10,91 [4,63; NA]	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2655	0,82 [0,57; 1,17] p=0,2686	-7,10% [-19,50%; 5,30%] p=0,2615	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1954
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,14 [2,83; 6,54]	103/193 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7219	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7207	1,80% [-8,10%; 11,70%] p=0,7207	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9261
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1882								
männlich	63/108 (58,3%)	3,52 [2,00; 5,58]	61/117 (52,1%)	3,81 [2,83; 4,99]	1,28 [0,76; 2,18] p=0,3516	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3503	6,20% [-6,80%; 19,20%] p=0,3493	1,16 [0,81; 1,64] p=0,4235
weiblich	44/87 (50,6%)	5,78 [3,71; 12,26]	42/76 (55,3%)	3,75 [2,83; 6,37]	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5510	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5490	-4,70% [-20,00%; 10,70%] p=0,5492	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2601
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3650								
<65 Jahre	58/108 (53,7%)	6,28 [3,52; 13,14]	48/97 (49,5%)	3,91 [2,86; 10,38]	1,18 [0,68; 2,05] p=0,5471	1,08 [0,83; 1,42] p=0,5475	4,20% [-9,50%; 17,90%] p=0,5458	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5607
>=65 Jahre	49/87 (56,3%)	2,79 [1,91; 4,70]	55/96 (57,3%)	3,29 [2,83; 4,76]	0,96 [0,54; 1,73] p=0,8951	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8948	-1,00% [-15,30%; 13,40%] p=0,8948	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4892
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6497								
weiß	85/151 (56,3%)	4,67 [2,86; 7,49]	79/143 (55,2%)	3,52 [2,83; 4,67]	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8569	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8567	1,00% [-10,30%; 12,40%] p=0,8567	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4630
asiatisch	18/30 (60,0%)	2,20 [1,15; NA]	18/34 (52,9%)	4,67 [2,83; 10,91]	1,33 [0,49; 3,60] p=0,5730	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5693	7,10% [-17,20%; 31,30%] p=0,5686	1,32 [0,69; 2,54] p=0,4047

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	4/14 (28,6%)	4,67 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,84; NA]	0,67 [0,14; 3,11] p=0,6109	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6091	-8,90% [-42,40%; 24,60%] p=0,6015	1,10 [0,31; 3,89] p=0,8877
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3955								
<=65 kg	31/62 (50,0%)	5,62 [2,20; 14,85]	44/74 (59,5%)	3,71 [2,83; 4,70]	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2710	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2764	-9,50% [-26,20%; 7,30%] p=0,2679	0,78 [0,49; 1,23] p=0,2807
>65 kg bis 85 kg	55/96 (57,3%)	3,75 [2,00; 7,42]	36/74 (48,6%)	4,14 [2,79; 11,34]	1,42 [0,77; 2,60] p=0,2640	1,18 [0,88; 1,57] p=0,2705	8,60% [-6,40%; 23,70%] p=0,2615	1,18 [0,78; 1,80] p=0,4336
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,70 [1,91; 13,96]	23/45 (51,1%)	3,38 [1,97; NA]	1,25 [0,52; 3,01] p=0,6121	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6085	5,60% [-16,00%; 27,30%] p=0,6090	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9391
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6060								
Mayo-Stadium I	26/47 (55,3%)	7,42 [1,87; 13,96]	26/43 (60,5%)	2,86 [1,94; 5,16]	0,81 [0,35; 1,87] p=0,6235	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6211	-5,10% [-25,50%; 15,20%] p=0,6208	0,79 [0,45; 1,36] p=0,3906
Mayo-Stadium II	42/76 (55,3%)	3,94 [2,00; 9,33]	47/80 (58,8%)	3,81 [2,86; 6,37]	0,87 [0,46; 1,64] p=0,6611	0,94 [0,72; 1,24] p=0,6607	-3,50% [-19,00%; 12,00%] p=0,6600	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9666
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	3,75 [2,10; 5,78]	30/70 (42,9%)	4,67 [2,79; 10,91]	1,58 [0,81; 3,06] p=0,1792	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1820	11,30% [-5,00%; 27,60%] p=0,1748	1,15 [0,71; 1,85] p=0,5714

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2936								
Liste A	83/147 (56,5%)	3,75 [2,10; 5,58]	78/146 (53,4%)	3,78 [2,86; 4,76]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6019	1,06 [0,86; 1,30] p=0,6015	3,00% [-8,40%; 14,40%] p=0,6011	1,06 [0,78; 1,45] p=0,6891
Liste B	24/48 (50,0%)	7,42 [2,96; NA]	25/47 (53,2%)	3,71 [1,94; NA]	0,88 [0,39; 1,97] p=0,7569	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7557	-3,20% [-23,30%; 16,90%] p=0,7555	0,74 [0,41; 1,31] p=0,2976
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8606								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,94 [1,91; 12,26]	31/62 (50,0%)	3,38 [2,83; 12,71]	0,92 [0,46; 1,82] p=0,8045	0,96 [0,67; 1,36] p=0,8036	-2,20% [-19,30%; 15,00%] p=0,8037	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8966
>=60 ml/min	74/126 (58,7%)	4,14 [2,83; 7,49]	72/131 (55,0%)	3,81 [2,83; 4,99]	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5429	1,07 [0,86; 1,32] p=0,5421	3,80% [-8,30%; 15,90%] p=0,5417	0,95 [0,69; 1,32] p=0,7720
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7751								
ja	77/140 (55,0%)	3,78 [2,17; 5,62]	73/137 (53,3%)	3,71 [2,83; 4,67]	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7749	1,03 [0,83; 1,28] p=0,7746	1,70% [-10,00%; 13,50%] p=0,7745	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8043
nein	30/55 (54,5%)	7,42 [2,69; 13,14]	30/56 (53,6%)	4,76 [2,83; 12,71]	1,04 [0,49; 2,19] p=0,9184	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9180	1,00% [-17,60%; 19,50%] p=0,9180	1,02 [0,61; 1,69] p=0,9482
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,70 [2,86; NA]	19/36 (52,8%)	3,81 [1,91; 11,34]	0,94 [0,38; 2,33] p=0,8976	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8969	-1,50% [-24,10%; 21,10%] p=0,8969	0,66 [0,35; 1,26] p=0,2108
Stadium II	41/56 (73,2%)	2,74 [1,22; 4,73]	31/60 (51,7%)	4,76 [3,22; 11,53]	2,56 [1,17; 5,57] p=0,0173	1,42 [1,06; 1,90] p=0,0191	21,50% [4,40%; 38,70%] p=0,0138	1,58 [0,99; 2,53] p=0,0565
Stadium III	8/19 (42,1%)	7,92 [1,02; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,84; 4,67]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,57 [0,23; 1,40] p=0,2203
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4265								
anomal	7/11 (63,6%)	3,29 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	3,91 [1,87; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,52 [0,50; 4,60] p=0,4582
normal	100/184 (54,3%)	4,67 [2,86; 6,54]	97/178 (54,5%)	3,75 [2,86; 4,76]	0,99 [0,66; 1,50] p=0,9777	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9777	-0,10% [-10,40%; 10,10%] p=0,9777	0,94 [0,71; 1,25] p=0,6784
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9657								
ja	105/184 (57,1%)	3,98 [2,83; 6,54]	94/171 (55,0%)	3,75 [2,83; 4,86]	1,09 [0,72; 1,66] p=0,6916	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6915	2,10% [-8,20%; 12,40%] p=0,6911	0,98 [0,74; 1,30] p=0,9059
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	9/22 (40,9%)	3,81 [2,23; 4,99]	0,32 [0,06; 1,85] p=0,1986	0,44 [0,12; 1,72] p=0,2392	-22,70% [-53,40%; 8,00%] p=0,1466	0,76 [0,16; 3,67] p=0,7310
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5377								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	31/51 (60,8%)	4,67 [1,91; 7,92]	24/55 (43,6%)	8,51 [2,83; NA]	2,00 [0,92; 4,34] p=0,0789	1,39 [0,96; 2,02] p=0,0812	17,10% [-1,60%; 35,90%] p=0,0730	1,46 [0,86; 2,49] p=0,1647
normal	22/44 (50,0%)	2,96 [1,87; NA]	26/52 (50,0%)	4,99 [3,71; 11,34]	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-20,10%; 20,10%] p=1,0000	1,17 [0,66; 2,06] p=0,5994
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0746								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	11,14 [2,17; NA]	11/19 (57,9%)	1,97 [1,87; 4,76]	0,82 [0,22; 3,06] p=0,7684	0,91 [0,51; 1,65] p=0,7663	-5,00% [-37,40%; 27,50%] p=0,7651	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0264
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	3,94 [2,20; 7,49]	78/147 (53,1%)	3,81 [2,86; 4,99]	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9781	1,00 [0,80; 1,24] p=0,9781	-0,20% [-11,80%; 11,40%] p=0,9781	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9725
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2937								
ECOG-PS 0	54/90 (60,0%)	3,71 [1,97; 6,54]	36/71 (50,7%)	3,84 [2,83; 12,71]	1,46 [0,78; 2,73] p=0,2397	1,18 [0,89; 1,57] p=0,2465	9,30% [-6,10%; 24,70%] p=0,2373	1,15 [0,76; 1,76] p=0,5100
ECOG-PS >=1	53/105 (50,5%)	4,70 [2,83; 11,14]	67/122 (54,9%)	3,75 [2,83; 4,76]	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5048	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5059	-4,40% [-17,50%; 8,60%] p=0,5036	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3408

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; -5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1387								
männlich	44/108 (40,7%)	11,14 [4,04; NA]	60/117 (51,3%)	4,11 [2,76; 9,36]	0,65 [0,39; 1,11] p=0,1139	0,79 [0,60; 1,06] p=0,1173	-10,50% [-23,50%; 2,40%] p=0,1108	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0817
weiblich	27/87 (31,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	39/76 (51,3%)	3,71 [2,33; 6,37]	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0087	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0099	-20,30% [-35,10%; -5,40%] p=0,0075	0,44 [0,27; 0,72] p=0,0013
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8969								
<65 Jahre	36/108 (33,3%)	NA [12,98; NA]	43/97 (44,3%)	5,82 [3,75; NA]	0,63 [0,36; 1,11] p=0,1071	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1080	-11,00% [-24,30%; 2,30%] p=0,1050	0,60 [0,39; 0,94] p=0,0243
>=65 Jahre	35/87 (40,2%)	11,14 [2,92; 21,26]	56/96 (58,3%)	2,76 [1,91; 3,81]	0,48 [0,27; 0,87] p=0,0147	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0176	-18,10% [-32,40%; -3,80%] p=0,0129	0,60 [0,39; 0,92] p=0,0187
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3695								
weiß	57/151 (37,7%)	NA [7,82; NA]	74/143 (51,7%)	3,81 [2,83; 4,99]	0,56 [0,35; 0,90] p=0,0160	0,73 [0,56; 0,94] p=0,0169	-14,00% [-25,30%; -2,70%] p=0,0148	0,60 [0,42; 0,85] p=0,0040

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	11/30 (36,7%)	21,26 [5,65; 21,26]	20/34 (58,8%)	1,91 [1,22; 6,37]	0,41 [0,15; 1,11] p=0,0791	0,62 [0,36; 1,08] p=0,0909	-22,20% [-46,10%; 1,70%] p=0,0692	0,38 [0,18; 0,81] p=0,0125
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,92; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,08; NA]	0,60 [0,11; 3,15] p=0,5507	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5505	-9,80% [-41,10%; 21,40%] p=0,5382	1,07 [0,26; 4,51] p=0,9210
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0410								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	41/74 (55,4%)	2,83 [1,91; 5,82]	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0021	0,52 [0,34; 0,81] p=0,0040	-26,40% [-42,40%; -10,40%] p=0,0012	0,36 [0,20; 0,64] p=0,0005
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	9,66 [2,83; NA]	32/74 (43,2%)	4,67 [2,83; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7333
>85 kg	13/37 (35,1%)	NA [3,81; NA]	26/45 (57,8%)	3,38 [1,97; 11,63]	0,40 [0,16; 0,97] p=0,0423	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0531	-22,60% [-43,70%; -1,60%] p=0,0354	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0208
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3743								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	12,98 [4,04; NA]	21/43 (48,8%)	4,70 [2,00; NA]	0,71 [0,31; 1,64] p=0,4250	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4232	-8,40% [-28,90%; 12,10%] p=0,4212	0,72 [0,38; 1,33] p=0,2935
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	NA [5,68; NA]	41/80 (51,2%)	4,21 [2,83; 9,36]	0,56 [0,29; 1,05] p=0,0710	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0753	-14,40% [-29,80%; 1,00%] p=0,0669	0,65 [0,40; 1,05] p=0,0791

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	21,26 [4,80; 21,26]	37/70 (52,9%)	2,76 [1,81; 5,65]	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0192	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0220	-19,50% [-35,50%; -3,50%] p=0,0166	0,45 [0,26; 0,75] p=0,0026
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2066								
Liste A	47/147 (32,0%)	21,26 [12,26; 21,26]	71/146 (48,6%)	4,11 [2,83; 9,36]	0,50 [0,31; 0,80] p=0,0037	0,66 [0,49; 0,88] p=0,0044	-16,70% [-27,70%; -5,60%] p=0,0032	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0004
Liste B	24/48 (50,0%)	5,65 [1,91; NA]	28/47 (59,6%)	2,79 [1,91; 6,14]	0,68 [0,30; 1,53] p=0,3511	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3509	-9,60% [-29,50%; 10,30%] p=0,3462	0,80 [0,46; 1,38] p=0,4169
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0336								
<60 ml/min	19/69 (27,5%)	21,26 [12,26; 21,26]	35/62 (56,5%)	2,76 [1,84; 3,81]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0008	0,49 [0,31; 0,76] p=0,0014	-28,90% [-45,10%; -12,70%] p=0,0005	0,37 [0,21; 0,67] p=0,0008
>=60 ml/min	52/126 (41,3%)	12,98 [5,68; NA]	64/131 (48,9%)	4,70 [3,71; 9,36]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2228	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2244	-7,60% [-19,70%; 4,50%] p=0,2204	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0743
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1574								
ja	47/140 (33,6%)	21,26 [9,66; 21,26]	71/137 (51,8%)	3,75 [2,76; 5,65]	0,47 [0,29; 0,76] p=0,0022	0,65 [0,49; 0,86] p=0,0027	-18,30% [-29,70%; -6,80%] p=0,0018	0,50 [0,34; 0,73] p=0,0003
nein	24/55 (43,6%)	12,26 [2,89; NA]	28/56 (50,0%)	4,70 [2,83; NA]	0,77 [0,37; 1,63] p=0,5037	0,87 [0,59; 1,30] p=0,5032	-6,40% [-24,90%; 12,20%] p=0,5008	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4733

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1155								
Stadium I	13/39 (33,3%)	NA [5,65; NA]	19/36 (52,8%)	2,76 [1,28; 4,67]	0,45 [0,18; 1,14] p=0,0911	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0958	-19,40% [-41,50%; 2,60%] p=0,0835	0,44 [0,21; 0,89] p=0,0227
Stadium II	24/56 (42,9%)	12,98 [3,61; NA]	29/60 (48,3%)	5,82 [3,38; NA]	0,80 [0,39; 1,67] p=0,5558	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5556	-5,50% [-23,60%; 12,60%] p=0,5533	0,83 [0,48; 1,43] p=0,5010
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [1,02; NA]	14/18 (77,8%)	1,08 [0,99; 2,83]	0,13 [0,03; 0,57] p=0,0054	0,41 [0,20; 0,82] p=0,0124	-46,20% [-74,60%; -17,80%] p=0,0014	0,31 [0,12; 0,82] p=0,0188
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5553								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	0,44 [0,07; 2,89] p=0,3988	0,55 [0,13; 2,31] p=0,4105	-15,20% [-48,10%; 17,80%] p=0,3681	0,30 [0,05; 1,78] p=0,1869
normal	69/184 (37,5%)	21,26 [7,82; 21,26]	94/178 (52,8%)	3,75 [2,76; 4,93]	0,54 [0,35; 0,81] p=0,0035	0,71 [0,56; 0,90] p=0,0039	-15,30% [-25,40%; -5,20%] p=0,0031	0,59 [0,43; 0,81] p=0,0010
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3290								
ja	69/184 (37,5%)	21,26 [9,66; 21,26]	92/171 (53,8%)	3,75 [2,76; 5,82]	0,52 [0,34; 0,79] p=0,0021	0,70 [0,55; 0,88] p=0,0023	-16,30% [-26,50%; -6,10%] p=0,0018	0,57 [0,41; 0,78] p=0,0004
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,87; 12,26]	7/22 (31,8%)	4,93 [2,23; NA]	0,48 [0,08; 2,81] p=0,4142	0,57 [0,14; 2,31] p=0,4317	-13,60% [-43,60%; 16,30%] p=0,3725	0,97 [0,19; 4,87] p=0,9670

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1655								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [12,98; NA]	32/55 (58,2%)	2,83 [1,15; 5,82]	0,30 [0,13; 0,67] p=0,0030	0,51 [0,31; 0,82] p=0,0054	-28,80% [-46,80%; -10,70%] p=0,0018	0,37 [0,20; 0,68] p=0,0015
normal	19/44 (43,2%)	21,26 [1,91; 21,26]	30/52 (57,7%)	2,89 [1,97; 4,99]	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1586	0,75 [0,50; 1,13] p=0,1673	-14,50% [-34,40%; 5,40%] p=0,1522	0,70 [0,39; 1,25] p=0,2274
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6147								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,84; NA]	9/19 (47,4%)	2,89 [0,99; NA]	0,61 [0,16; 2,32] p=0,4695	0,74 [0,34; 1,66] p=0,4706	-12,10% [-44,00%; 19,90%] p=0,4587	0,42 [0,14; 1,28] p=0,1271
Standardrisiko	54/138 (39,1%)	21,26 [5,72; 21,26]	77/147 (52,4%)	3,78 [2,76; 5,82]	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0251	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0273	-13,30% [-24,70%; -1,80%] p=0,0235	0,63 [0,45; 0,90] p=0,0110
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4818								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	21,26 [4,80; 21,26]	36/71 (50,7%)	3,75 [2,76; 11,63]	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2262	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2229	-9,60% [-25,00%; 5,90%] p=0,2235	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0845
ECOG-PS >=1	34/105 (32,4%)	NA [9,13; NA]	63/122 (51,6%)	3,78 [2,40; 5,65]	0,45 [0,26; 0,77] p=0,0035	0,63 [0,45; 0,87] p=0,0049	-19,30% [-31,90%; -6,70%] p=0,0027	0,52 [0,34; 0,79] p=0,0021

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/195 (48,2%)	4,60 [2,86; 17,58]	94/193 (48,7%)	3,84 [2,89; 6,50]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9541	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9550	-0,30% [-10,50%; 9,90%] p=0,9551	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9337
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8473								
männlich	53/108 (49,1%)	2,89 [1,91; NA]	58/117 (49,6%)	3,78 [2,73; 11,56]	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9406	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9404	-0,50% [-13,60%; 12,60%] p=0,9404	1,03 [0,71; 1,49] p=0,8888
weiblich	41/87 (47,1%)	4,67 [3,71; NA]	36/76 (47,4%)	4,89 [3,38; NA]	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9754	0,99 [0,72; 1,38] p=0,9754	-0,20% [-15,60%; 15,10%] p=0,9754	0,96 [0,61; 1,51] p=0,8678
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9238								
<65 Jahre	53/108 (49,1%)	4,67 [2,86; NA]	44/97 (45,4%)	3,81 [2,73; NA]	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5959	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5960	3,70% [-10,00%; 17,40%] p=0,5946	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9287
>=65 Jahre	41/87 (47,1%)	3,75 [2,00; NA]	50/96 (52,1%)	4,67 [2,86; 8,21]	0,82 [0,46; 1,47] p=0,5042	0,91 [0,67; 1,21] p=0,5047	-5,00% [-19,40%; 9,50%] p=0,5025	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9964
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1329								
weiß	70/151 (46,4%)	4,70 [3,48; NA]	73/143 (51,0%)	3,81 [2,86; 6,37]	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4220	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4213	-4,70% [-16,10%; 6,70%] p=0,4207	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3289

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	20/30 (66,7%)	2,00 [1,22; 4,67]	14/34 (41,2%)	8,21 [1,91; NA]	2,86 [1,03; 7,93] p=0,0431	1,62 [1,01; 2,60] p=0,0467	25,50% [1,90%; 49,10%] p=0,0345	1,85 [0,93; 3,67] p=0,0786
andere	4/14 (28,6%)	4,67 [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	6,50 [1,02; NA]	0,51 [0,11; 2,36] p=0,3974	0,65 [0,24; 1,77] p=0,4024	-15,20% [-49,10%; 18,70%] p=0,3805	0,94 [0,27; 3,20] p=0,9147
Insomnie Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5619								
\leq 65 kg	27/62 (43,5%)	4,67 [2,17; NA]	37/74 (50,0%)	4,67 [2,83; 9,72]	0,77 [0,39; 1,52] p=0,4545	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4565	-6,50% [-23,20%; 10,30%] p=0,4515	0,88 [0,54; 1,45] p=0,6142
>65 kg bis 85 kg	51/96 (53,1%)	3,48 [2,76; 4,73]	33/74 (44,6%)	3,84 [2,73; NA]	1,41 [0,77; 2,59] p=0,2715	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2775	8,50% [-6,60%; 23,60%] p=0,2681	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4901
>85 kg	16/37 (43,2%)	17,58 [1,28; 17,58]	24/45 (53,3%)	2,89 [1,94; NA]	0,67 [0,28; 1,60] p=0,3660	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3708	-10,10% [-31,70%; 11,50%] p=0,3603	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4579
Insomnie Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6341								
Mayo-Stadium I	21/47 (44,7%)	17,58 [2,07; 17,58]	22/43 (51,2%)	3,29 [1,94; NA]	0,77 [0,34; 1,77] p=0,5409	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5386	-6,50% [-27,10%; 14,10%] p=0,5378	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3330
Mayo-Stadium II	35/76 (46,1%)	4,60 [2,83; NA]	39/80 (48,8%)	4,89 [2,89; NA]	0,90 [0,48; 1,68] p=0,7368	0,94 [0,68; 1,32] p=0,7362	-2,70% [-18,40%; 13,00%] p=0,7358	1,03 [0,65; 1,63] p=0,8951

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	38/72 (52,8%)	3,48 [1,91; 4,93]	33/70 (47,1%)	3,81 [1,91; 8,21]	1,25 [0,65; 2,42] p=0,5035	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5032	5,60% [-10,80%; 22,10%] p=0,5013	1,09 [0,68; 1,73] p=0,7291
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0270								
Liste A	75/147 (51,0%)	3,71 [2,76; 4,86]	66/146 (45,2%)	4,01 [2,89; NA]	1,26 [0,80; 2,00] p=0,3201	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3204	5,80% [-5,60%; 17,20%] p=0,3184	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2838
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,84; NA]	28/47 (59,6%)	3,75 [1,81; 6,50]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0526	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0573	-20,00% [-39,70%; -0,30%] p=0,0467	0,55 [0,31; 0,99] p=0,0454
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8795								
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	3,48 [1,91; 4,93]	35/62 (56,5%)	3,29 [1,97; 6,37]	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4132	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4111	-7,20% [-24,20%; 9,90%] p=0,4100	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8580
>=60 ml/min	60/126 (47,6%)	4,70 [2,89; NA]	59/131 (45,0%)	4,89 [3,09; NA]	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6789	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6783	2,60% [-9,60%; 14,80%] p=0,6782	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9946
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7362								
ja	69/140 (49,3%)	4,14 [2,83; 4,93]	66/137 (48,2%)	3,81 [2,89; 8,21]	1,04 [0,65; 1,68] p=0,8536	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8534	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8533	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9191
nein	25/55 (45,5%)	17,58 [2,07; NA]	28/56 (50,0%)	6,50 [2,10; NA]	0,83 [0,40; 1,76] p=0,6332	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6323	-4,50% [-23,10%; 14,00%] p=0,6313	0,90 [0,53; 1,55] p=0,7070

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9876								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,93 [2,86; NA]	16/36 (44,4%)	4,60 [1,94; NA]	1,32 [0,53; 3,27] p=0,5564	1,15 [0,72; 1,86] p=0,5560	6,80% [-15,70%; 29,40%] p=0,5527	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6092
Stadium II	29/56 (51,8%)	3,75 [1,91; NA]	33/60 (55,0%)	3,75 [1,91; 8,21]	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7299	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7292	-3,20% [-21,40%; 14,90%] p=0,7286	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6673
Stadium III	8/19 (42,1%)	3,48 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	2,86 [1,08; NA]	0,46 [0,12; 1,72] p=0,2541	0,69 [0,36; 1,31] p=0,2564	-19,00% [-50,60%; 12,60%] p=0,2388	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9857
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6510								
anomal	6/11 (54,5%)	3,63 [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,08; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,28 [0,39; 4,20] p=0,6864
normal	88/184 (47,8%)	4,67 [2,86; NA]	89/178 (50,0%)	3,81 [2,89; 6,50]	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6795	0,96 [0,78; 1,18] p=0,6791	-2,20% [-12,50%; 8,10%] p=0,6791	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8168
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6477								
ja	93/184 (50,5%)	4,60 [2,86; 17,58]	85/171 (49,7%)	4,60 [2,86; 9,72]	1,03 [0,68; 1,57] p=0,8751	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8750	0,80% [-9,60%; 11,20%] p=0,8749	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9744
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,95; NA]	9/22 (40,9%)	2,89 [2,14; 4,99]	0,14 [0,02; 1,34] p=0,0649	0,22 [0,03; 1,54] p=0,1276	-31,80% [-58,50%; -5,20%] p=0,0193	0,47 [0,06; 3,71] p=0,4726

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4674								
anomal	29/51 (56,9%)	2,83 [1,91; 5,65]	26/55 (47,3%)	3,75 [2,14; NA]	1,47 [0,68; 3,16] p=0,3258	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3246	9,60% [-9,40%; 28,50%] p=0,3211	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3841
normal	24/44 (54,5%)	2,17 [1,08; NA]	23/52 (44,2%)	6,50 [3,75; NA]	1,51 [0,68; 3,39] p=0,3163	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3131	10,30% [-9,70%; 30,30%] p=0,3113	1,65 [0,93; 2,92] p=0,0875
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0491								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,86; NA]	10/19 (52,6%)	2,89 [1,45; NA]	0,38 [0,10; 1,49] p=0,1642	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1802	-23,20% [-54,40%; 8,00%] p=0,1446	0,41 [0,14; 1,19] p=0,1016
Standardrisiko	74/138 (53,6%)	3,09 [2,17; 4,70]	70/147 (47,6%)	4,67 [3,29; 11,56]	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3118	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3112	6,00% [-5,60%; 17,60%] p=0,3101	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2396
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7855								
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	4,60 [2,17; NA]	32/71 (45,1%)	6,50 [2,10; NA]	1,17 [0,63; 2,18] p=0,6310	1,08 [0,78; 1,51] p=0,6317	3,80% [-11,70%; 19,30%] p=0,6295	1,04 [0,66; 1,64] p=0,8721
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	4,67 [2,83; NA]	62/122 (50,8%)	3,81 [2,86; 6,37]	0,88 [0,52; 1,48] p=0,6313	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6316	-3,20% [-16,20%; 9,80%] p=0,6304	0,95 [0,66; 1,39] p=0,8041
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	86/195 (44,1%)	6,50 [4,14; NA]	96/193 (49,7%)	4,99 [3,71; 6,47]	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2932	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2956	-5,30% [-15,30%; 4,60%] p=0,2932	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3482
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0210								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [4,70; NA]	62/117 (53,0%)	4,86 [2,86; 6,44]	0,52 [0,31; 0,89] p=0,0166	0,70 [0,52; 0,94] p=0,0190	-16,00% [-28,80%; -3,10%] p=0,0148	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0101
weiblich	46/87 (52,9%)	4,67 [1,97; 12,26]	34/76 (44,7%)	5,82 [2,92; NA]	1,39 [0,75; 2,57] p=0,3014	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3046	8,10% [-7,20%; 23,50%] p=0,2982	1,21 [0,78; 1,88] p=0,4014
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3778								
<65 Jahre	44/108 (40,7%)	NA [4,47; NA]	45/97 (46,4%)	5,82 [2,86; 15,84]	0,79 [0,46; 1,38] p=0,4162	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4149	-5,70% [-19,20%; 7,90%] p=0,4147	0,74 [0,49; 1,13] p=0,1632
>=65 Jahre	42/87 (48,3%)	5,91 [2,89; 12,26]	51/96 (53,1%)	4,63 [2,92; 6,44]	0,82 [0,46; 1,47] p=0,5134	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5140	-4,80% [-19,30%; 9,60%] p=0,5118	0,94 [0,62; 1,41] p=0,7637
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2421								
weiß	67/151 (44,4%)	9,27 [4,14; NA]	69/143 (48,3%)	6,08 [3,81; 9,04]	0,85 [0,54; 1,35] p=0,5055	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5048	-3,90% [-15,30%; 7,50%] p=0,5045	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3817
asiatisch	14/30 (46,7%)	6,34 [1,91; NA]	21/34 (61,8%)	1,94 [1,15; 3,78]	0,54 [0,20; 1,47] p=0,2296	0,76 [0,47; 1,20] p=0,2375	-15,10% [-39,30%; 9,10%] p=0,2214	0,53 [0,27; 1,05] p=0,0707

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	5/14 (35,7%)	2,81 [1,05; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,02; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,48 [0,45; 4,88] p=0,5238
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8485								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	4,73 [1,97; NA]	41/74 (55,4%)	3,71 [2,66; 5,36]	0,71 [0,36; 1,39] p=0,3176	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3219	-8,60% [-25,40%; 8,20%] p=0,3142	0,78 [0,48; 1,26] p=0,3074
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	9,27 [3,75; NA]	36/74 (48,6%)	6,31 [2,96; 11,56]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4418	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4383	-5,90% [-21,00%; 9,10%] p=0,4403	0,80 [0,51; 1,26] p=0,3352
>85 kg	16/37 (43,2%)	4,89 [2,37; NA]	19/45 (42,2%)	6,37 [1,97; NA]	1,04 [0,43; 2,51] p=0,9263	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9258	1,00% [-20,50%; 22,50%] p=0,9259	1,02 [0,52; 1,98] p=0,9576
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0140								
Mayo-Stadium I	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	23/43 (53,5%)	4,76 [1,94; NA]	0,30 [0,12; 0,72] p=0,0069	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0099	-28,00% [-47,40%; -8,50%] p=0,0048	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0041
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	4,47 [3,71; 6,11]	41/80 (51,2%)	6,28 [3,71; 11,56]	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7368	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7359	2,70% [-13,00%; 18,40%] p=0,7358	1,20 [0,77; 1,84] p=0,4219
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	5,68 [1,91; NA]	32/70 (45,7%)	3,78 [2,23; NA]	1,00 [0,52; 1,95] p=0,9887	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9886	0,10% [-16,30%; 16,50%] p=0,9886	0,92 [0,57; 1,51] p=0,7504
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9479								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	65/147 (44,2%)	6,50 [3,94; NA]	69/146 (47,3%)	4,99 [2,96; 11,04]	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6018	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6014	-3,00% [-14,40%; 8,40%] p=0,6010	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2518
Liste B	21/48 (43,8%)	5,68 [2,89; NA]	27/47 (57,4%)	6,08 [2,86; 8,51]	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1842	0,76 [0,51; 1,14] p=0,1867	-13,70% [-33,60%; 6,20%] p=0,1777	0,81 [0,46; 1,43] p=0,4578
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2011								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	4,60 [1,91; NA]	28/62 (45,2%)	5,36 [2,96; NA]	0,99 [0,50; 1,97] p=0,9787	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9786	-0,20% [-17,30%; 16,80%] p=0,9786	1,10 [0,66; 1,83] p=0,7196
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	11,37 [4,67; NA]	68/131 (51,9%)	4,93 [2,92; 8,51]	0,72 [0,44; 1,17] p=0,1861	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1880	-8,30% [-20,40%; 3,90%] p=0,1837	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0547
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1127								
ja	66/140 (47,1%)	4,70 [3,71; 11,37]	65/137 (47,4%)	4,99 [3,06; 9,04]	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9599	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9598	-0,30% [-12,10%; 11,50%] p=0,9598	0,95 [0,67; 1,34] p=0,7648
nein	20/55 (36,4%)	NA [4,73; NA]	31/56 (55,4%)	5,78 [2,79; 11,56]	0,46 [0,21; 0,99] p=0,0457	0,66 [0,43; 1,00] p=0,0506	-19,00% [-37,20%; -0,80%] p=0,0408	0,56 [0,32; 0,98] p=0,0410
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8797								
Stadium I	18/39 (46,2%)	5,91 [2,83; NA]	21/36 (58,3%)	2,92 [1,91; 9,04]	0,61 [0,24; 1,53] p=0,2948	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2937	-12,20% [-34,60%; 10,30%] p=0,2877	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2223

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,61; NA]	27/60 (45,0%)	8,51 [2,79; NA]	0,85 [0,41; 1,78] p=0,6708	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6701	-3,90% [-21,90%; 14,10%] p=0,6690	0,81 [0,46; 1,41] p=0,4470
Stadium III	9/19 (47,4%)	4,60 [1,05; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,02; 5,78]	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1290	0,66 [0,38; 1,14] p=0,1355	-24,90% [-55,40%; 5,70%] p=0,1106	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3350
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0959								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	4,27 [2,76; NA]	0,19 [0,03; 1,22] p=0,0743	0,34 [0,09; 1,30] p=0,1155	-35,20% [-69,20%; -1,10%] p=0,0428	0,23 [0,05; 1,09] p=0,0643
normal	84/184 (45,7%)	5,91 [3,94; NA]	88/178 (49,4%)	4,99 [3,38; 8,51]	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4714	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4710	-3,80% [-14,10%; 6,50%] p=0,4705	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3572
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4721								
ja	84/184 (45,7%)	6,50 [4,14; NA]	90/171 (52,6%)	4,99 [3,06; 6,47]	0,76 [0,50; 1,15] p=0,1893	0,87 [0,70; 1,07] p=0,1890	-7,00% [-17,40%; 3,40%] p=0,1877	0,80 [0,59; 1,07] p=0,1340
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,87; 12,26]	6/22 (27,3%)	3,81 [2,66; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	1,12 [0,21; 5,86] p=0,8921
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1659								
anomal	16/51 (31,4%)	NA [9,27; NA]	30/55 (54,5%)	4,27 [1,91; 9,04]	0,38 [0,17; 0,84] p=0,0167	0,57 [0,36; 0,92] p=0,0217	-23,20% [-41,50%; -4,90%] p=0,0131	0,45 [0,24; 0,82] p=0,0100

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	19/44 (43,2%)	6,34 [2,10; NA]	28/52 (53,8%)	4,93 [2,76; 11,56]	0,65 [0,29; 1,46] p=0,3002	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3055	-10,70% [-30,60%; 9,30%] p=0,2946	0,82 [0,46; 1,48] p=0,5138
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9755								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [3,75; NA]	7/19 (36,8%)	6,31 [2,86; NA]	0,94 [0,24; 3,65] p=0,9242	0,96 [0,40; 2,29] p=0,9232	-1,50% [-33,00%; 29,90%] p=0,9230	0,72 [0,24; 2,16] p=0,5611
Standardrisiko	57/138 (41,3%)	12,78 [3,75; NA]	77/147 (52,4%)	4,86 [2,79; 6,44]	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0616	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0642	-11,10% [-22,60%; 0,40%] p=0,0594	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0720
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3984								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	NA [4,14; NA]	36/71 (50,7%)	6,37 [2,92; 11,56]	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2262	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2229	-9,60% [-25,00%; 5,90%] p=0,2235	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1503
ECOG-PS >=1	49/105 (46,7%)	5,68 [3,48; 12,26]	60/122 (49,2%)	4,86 [2,86; 6,31]	0,90 [0,54; 1,52] p=0,7061	0,95 [0,72; 1,25] p=0,7061	-2,50% [-15,50%; 10,50%] p=0,7053	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6987
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/195 (43,6%)	12,26 [3,88; NA]	88/193 (45,6%)	4,86 [3,25; 14,88]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6948	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6946	-2,00% [-12,00%; 8,00%] p=0,6951	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5272
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8226								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	47/108 (43,5%)	13,01 [2,60; 17,61]	53/117 (45,3%)	6,14 [2,92; NA]	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7887	0,96 [0,72; 1,29] p=0,7885	-1,80% [-14,80%; 11,20%] p=0,7882	0,95 [0,65; 1,42] p=0,8195
weiblich	38/87 (43,7%)	12,26 [3,71; NA]	35/76 (46,1%)	4,67 [2,86; NA]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7617	0,95 [0,68; 1,33] p=0,7608	-2,40% [-17,70%; 12,90%] p=0,7610	0,88 [0,56; 1,40] p=0,5950
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4233								
<65 Jahre	48/108 (44,4%)	13,18 [2,86; NA]	39/97 (40,2%)	14,88 [3,32; NA]	1,19 [0,68; 2,07] p=0,5409	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5412	4,20% [-9,30%; 17,80%] p=0,5392	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8036
>=65 Jahre	37/87 (42,5%)	9,13 [1,97; 17,61]	49/96 (51,0%)	3,75 [2,83; 8,51]	0,71 [0,40; 1,27] p=0,2505	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2534	-8,50% [-22,90%; 5,90%] p=0,2472	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3013
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6447								
weiß	68/151 (45,0%)	9,13 [3,88; NA]	61/143 (42,7%)	8,51 [3,29; NA]	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6821	1,06 [0,81; 1,37] p=0,6819	2,40% [-9,00%; 13,70%] p=0,6814	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9470
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [1,22; NA]	18/34 (52,9%)	3,91 [1,94; NA]	0,68 [0,25; 1,82] p=0,4464	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4482	-9,60% [-34,00%; 14,80%] p=0,4405	0,79 [0,39; 1,62] p=0,5217
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	9/16 (56,3%)	3,30 [0,99; NA]	0,31 [0,07; 1,43] p=0,1335	0,51 [0,20; 1,29] p=0,1552	-27,70% [-61,60%; 6,20%] p=0,1098	0,66 [0,20; 2,16] p=0,4954
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0360								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	22/62 (35,5%)	13,18 [4,14; NA]	36/74 (48,6%)	4,86 [2,83; NA]	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1235	0,73 [0,48; 1,10] p=0,1307	-13,20% [-29,60%; 3,30%] p=0,1174	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1728
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	17,61 [3,75; 17,61]	32/74 (43,2%)	4,70 [1,91; NA]	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8371	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8363	-1,60% [-16,60%; 13,40%] p=0,8367	0,79 [0,50; 1,27] p=0,3303
>85 kg	23/37 (62,2%)	2,00 [1,02; 4,67]	20/45 (44,4%)	14,88 [2,89; NA]	2,05 [0,85; 4,99] p=0,1121	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1106	17,70% [-3,60%; 39,00%] p=0,1035	1,89 [1,03; 3,45] p=0,0385
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3113								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [2,79; NA]	16/43 (37,2%)	NA [2,83; NA]	1,05 [0,45; 2,46] p=0,9157	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9153	1,10% [-19,00%; 21,10%] p=0,9152	1,00 [0,51; 1,96] p=0,9954
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	13,18 [4,14; NA]	42/80 (52,5%)	4,70 [2,89; 11,56]	0,53 [0,28; 1,00] p=0,0501	0,70 [0,49; 1,01] p=0,0543	-15,70% [-31,10%; -0,30%] p=0,0464	0,69 [0,43; 1,12] p=0,1324
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	3,75 [1,91; 5,62]	30/70 (42,9%)	3,71 [2,10; NA]	1,58 [0,81; 3,06] p=0,1792	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1820	11,30% [-5,00%; 27,60%] p=0,1748	1,15 [0,71; 1,85] p=0,5802
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3578								
Liste A	65/147 (44,2%)	9,13 [2,86; NA]	62/146 (42,5%)	4,99 [3,12; NA]	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7626	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7623	1,80% [-9,60%; 13,10%] p=0,7622	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9410

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	20/48 (41,7%)	NA [1,08; NA]	26/47 (55,3%)	3,78 [2,83; 8,61]	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1854	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1880	-13,70% [-33,60%; 6,30%] p=0,1790	0,74 [0,41; 1,32] p=0,3067
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0889								
<60 ml/min	26/69 (37,7%)	12,26 [2,92; NA]	33/62 (53,2%)	3,25 [1,91; 4,86]	0,53 [0,27; 1,07] p=0,0753	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0770	-15,50% [-32,40%; 1,30%] p=0,0711	0,62 [0,37; 1,04] p=0,0726
>=60 ml/min	59/126 (46,8%)	5,13 [2,86; NA]	55/131 (42,0%)	8,61 [3,32; NA]	1,22 [0,74; 1,99] p=0,4358	1,11 [0,85; 1,47] p=0,4353	4,80% [-7,30%; 17,00%] p=0,4344	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5907
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2545								
ja	66/140 (47,1%)	4,67 [2,40; 13,18]	62/137 (45,3%)	3,91 [2,92; 14,88]	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7532	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7529	1,90% [-9,90%; 13,60%] p=0,7527	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8662
nein	19/55 (34,5%)	NA [3,71; NA]	26/56 (46,4%)	8,61 [2,83; NA]	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2044	0,74 [0,47; 1,18] p=0,2077	-11,90% [-30,00%; 6,20%] p=0,1988	0,69 [0,38; 1,26] p=0,2291
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7401								
Stadium I	17/39 (43,6%)	13,18 [1,97; 13,18]	16/36 (44,4%)	2,86 [1,84; NA]	0,97 [0,39; 2,41] p=0,9410	0,98 [0,59; 1,63] p=0,9406	-0,90% [-23,30%; 21,60%] p=0,9406	0,79 [0,40; 1,58] p=0,5070
Stadium II	28/56 (50,0%)	4,89 [1,91; 17,61]	26/60 (43,3%)	8,51 [3,25; NA]	1,31 [0,63; 2,72] p=0,4739	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4724	6,70% [-11,50%; 24,80%] p=0,4711	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6648

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	9/19 (47,4%)	1,91 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	3,06 [1,08; NA]	0,57 [0,15; 2,12] p=0,4082	0,78 [0,42; 1,41] p=0,4056	-13,70% [-45,50%; 18,10%] p=0,3970	1,00 [0,41; 2,43] p=0,9965
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7882								
anomal	6/11 (54,5%)	6,90 [1,05; NA]	7/15 (46,7%)	8,61 [0,95; NA]	1,37 [0,29; 6,54] p=0,6971	1,17 [0,54; 2,51] p=0,6890	7,90% [-30,90%; 46,70%] p=0,6904	0,72 [0,24; 2,18] p=0,5654
normal	79/184 (42,9%)	12,26 [3,71; NA]	81/178 (45,5%)	4,86 [3,12; NA]	0,90 [0,59; 1,36] p=0,6229	0,94 [0,75; 1,19] p=0,6225	-2,60% [-12,80%; 7,70%] p=0,6224	0,94 [0,69; 1,28] p=0,7085
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3745								
ja	83/184 (45,1%)	13,01 [3,75; NA]	82/171 (48,0%)	4,70 [3,06; 14,88]	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5918	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5912	-2,80% [-13,20%; 7,50%] p=0,5912	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4895
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	6/22 (27,3%)	4,93 [2,23; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	1,20 [0,23; 6,31] p=0,8320
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7407								
anomal	22/51 (43,1%)	13,01 [1,87; NA]	28/55 (50,9%)	3,12 [1,91; 14,88]	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4254	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4264	-7,80% [-26,70%; 11,20%] p=0,4216	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3444
normal	20/44 (45,5%)	5,62 [1,84; 17,61]	26/52 (50,0%)	3,91 [2,79; NA]	0,83 [0,37; 1,86] p=0,6586	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6585	-4,50% [-24,60%; 15,50%] p=0,6565	0,91 [0,50; 1,64] p=0,7451

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9951								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,91; NA]	6/19 (31,6%)	NA [1,05; NA]	1,52 [0,39; 5,95] p=0,5551	1,30 [0,55; 3,12] p=0,5510	9,60% [-21,80%; 41,00%] p=0,5488	0,95 [0,31; 2,90] p=0,9326
Standardrisiko	61/138 (44,2%)	9,13 [2,86; 17,61]	70/147 (47,6%)	4,67 [3,06; 11,56]	0,87 [0,55; 1,39] p=0,5637	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5638	-3,40% [-15,00%; 8,20%] p=0,5627	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6422
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9578								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	NA [2,00; NA]	32/71 (45,1%)	8,51 [2,83; NA]	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9370	0,99 [0,70; 1,39] p=0,9367	-0,60% [-16,10%; 14,80%] p=0,9368	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8312
ECOG-PS >=1	45/105 (42,9%)	9,13 [2,92; 17,61]	56/122 (45,9%)	4,67 [2,89; NA]	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6461	0,93 [0,70; 1,25] p=0,6463	-3,00% [-16,00%; 9,90%] p=0,6450	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6946
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/195 (44,1%)	7,46 [4,67; NA]	88/193 (45,6%)	6,24 [3,81; 12,22]	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7523	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7540	-1,60% [-11,60%; 8,40%] p=0,7538	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4537
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8980								
männlich	47/108 (43,5%)	7,46 [3,52; NA]	54/117 (46,2%)	6,24 [3,75; 12,22]	0,90 [0,53; 1,52] p=0,6920	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6917	-2,60% [-15,60%; 10,40%] p=0,6911	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7121

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	39/87 (44,8%)	7,42 [3,84; NA]	34/76 (44,7%)	6,44 [2,89; NA]	1,00 [0,54; 1,86] p=0,9908	1,00 [0,71; 1,41] p=0,9907	0,10% [-15,20%; 15,40%] p=0,9907	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5614
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9906								
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	9,49 [4,67; NA]	41/97 (42,3%)	6,44 [3,78; NA]	1,05 [0,60; 1,83] p=0,8570	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8568	1,30% [-12,30%; 14,80%] p=0,8566	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6344
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	4,96 [2,86; NA]	47/96 (49,0%)	4,67 [2,86; 12,22]	0,85 [0,47; 1,52] p=0,5771	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5772	-4,10% [-18,60%; 10,30%] p=0,5756	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7581
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7161								
weiß	66/151 (43,7%)	7,85 [4,67; NA]	60/143 (42,0%)	7,46 [4,14; NA]	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7622	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7619	1,80% [-9,60%; 13,10%] p=0,7617	0,97 [0,69; 1,38] p=0,8796
asiatisch	15/30 (50,0%)	5,58 [1,94; NA]	19/34 (55,9%)	3,78 [1,94; 8,21]	0,79 [0,29; 2,11] p=0,6406	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6400	-5,90% [-30,40%; 18,60%] p=0,6375	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3583
andere	5/14 (35,7%)	2,79 [0,99; NA]	9/16 (56,3%)	3,84 [1,05; NA]	0,43 [0,10; 1,89] p=0,2688	0,64 [0,28; 1,45] p=0,2805	-20,50% [-55,50%; 14,40%] p=0,2493	1,13 [0,37; 3,40] p=0,8341
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6301								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	4,76 [2,86; NA]	36/74 (48,6%)	6,28 [3,78; 12,22]	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9758	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9758	-0,30% [-17,10%; 16,60%] p=0,9758	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7408

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	37/96 (38,5%)	17,61 [4,96; NA]	26/74 (35,1%)	8,51 [3,84; NA]	1,16 [0,62; 2,17] p=0,6494	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6499	3,40% [-11,20%; 18,00%] p=0,6474	0,99 [0,60; 1,64] p=0,9792
>85 kg	19/37 (51,4%)	4,67 [1,97; NA]	26/45 (57,8%)	2,86 [1,94; 6,24]	0,77 [0,32; 1,85] p=0,5630	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5643	-6,40% [-28,10%; 15,20%] p=0,5602	0,77 [0,42; 1,40] p=0,3849
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1015								
Mayo-Stadium I	21/47 (44,7%)	9,49 [4,76; NA]	24/43 (55,8%)	3,75 [1,97; 12,22]	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2941	0,80 [0,53; 1,21] p=0,2929	-11,10% [-31,70%; 9,40%] p=0,2883	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0507
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	5,65 [3,71; NA]	30/80 (37,5%)	NA [4,83; NA]	1,35 [0,71; 2,56] p=0,3599	1,19 [0,82; 1,74] p=0,3595	7,20% [-8,20%; 22,60%] p=0,3574	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2724
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	4,70 [1,97; NA]	34/70 (48,6%)	3,84 [2,89; 6,44]	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5110	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5101	-5,50% [-21,90%; 10,90%] p=0,5089	0,82 [0,51; 1,35] p=0,4448
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8583								
Liste A	64/147 (43,5%)	7,85 [3,71; NA]	66/146 (45,2%)	4,99 [3,75; 12,22]	0,94 [0,59; 1,48] p=0,7742	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7739	-1,70% [-13,00%; 9,70%] p=0,7738	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5694
Liste B	22/48 (45,8%)	5,65 [3,84; NA]	22/47 (46,8%)	8,21 [3,02; NA]	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9245	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9241	-1,00% [-21,00%; 19,10%] p=0,9241	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7789
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1697								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	31/69 (44,9%)	3,71 [1,91; NA]	27/62 (43,5%)	6,28 [3,75; NA]	1,06 [0,53; 2,11] p=0,8744	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8740	1,40% [-15,70%; 18,40%] p=0,8739	1,25 [0,75; 2,10] p=0,3914
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	9,49 [4,73; NA]	61/131 (46,6%)	6,24 [3,29; NA]	0,89 [0,54; 1,45] p=0,6395	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6392	-2,90% [-15,10%; 9,20%] p=0,6387	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1859
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5171								
ja	61/140 (43,6%)	7,42 [3,75; NA]	59/137 (43,1%)	6,28 [3,81; 12,22]	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9324	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9323	0,50% [-11,20%; 12,20%] p=0,9323	0,98 [0,68; 1,40] p=0,9073
nein	25/55 (45,5%)	9,49 [3,71; NA]	29/56 (51,8%)	6,24 [2,00; NA]	0,78 [0,37; 1,64] p=0,5065	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5060	-6,30% [-24,90%; 12,20%] p=0,5037	0,79 [0,46; 1,34] p=0,3789
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6752								
Stadium I	20/39 (51,3%)	4,96 [3,02; 17,61]	15/36 (41,7%)	12,22 [1,94; NA]	1,47 [0,59; 3,67] p=0,4075	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4090	9,60% [-12,90%; 32,10%] p=0,4019	1,09 [0,56; 2,13] p=0,8101
Stadium II	27/56 (48,2%)	9,49 [3,02; NA]	24/60 (40,0%)	8,51 [3,38; NA]	1,40 [0,67; 2,92] p=0,3752	1,21 [0,80; 1,82] p=0,3742	8,20% [-9,80%; 26,20%] p=0,3718	1,07 [0,61; 1,86] p=0,8213
Stadium III	9/19 (47,4%)	1,91 [0,95; NA]	9/18 (50,0%)	5,22 [2,83; NA]	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60% [-34,80%; 29,60%] p=0,8728	1,62 [0,64; 4,09] p=0,3100
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2184								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	7/11 (63,6%)	3,30 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	6,44 [2,07; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,75 [0,58; 5,25] p=0,3186
normal	79/184 (42,9%)	7,85 [4,67; NA]	82/178 (46,1%)	6,24 [3,78; 12,22]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5493	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5489	-3,10% [-13,40%; 7,10%] p=0,5486	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3529
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0216								
ja	83/184 (45,1%)	7,85 [4,67; NA]	81/171 (47,4%)	6,28 [3,78; 12,22]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6700	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6695	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6695	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4222
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,96]	7/22 (31,8%)	4,93 [1,87; NA]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7920	0,86 [0,27; 2,69] p=0,7914	-4,50% [-37,30%; 28,20%] p=0,7855	4,97 [1,18; 21,03] p=0,0292
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4211								
anomal	22/51 (43,1%)	10,25 [2,86; NA]	22/55 (40,0%)	8,51 [1,97; NA]	1,14 [0,53; 2,47] p=0,7444	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7432	3,10% [-15,60%; 21,90%] p=0,7432	0,96 [0,53; 1,75] p=0,9013
normal	18/44 (40,9%)	7,42 [3,78; NA]	29/52 (55,8%)	4,07 [2,89; 6,44]	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1488	0,73 [0,48; 1,13] p=0,1576	-14,90% [-34,70%; 5,00%] p=0,1419	0,65 [0,36; 1,17] p=0,1489
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1959								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	3,71 [1,05; NA]	6/19 (31,6%)	NA [2,23; NA]	3,10 [0,79; 12,14] p=0,1054	1,86 [0,86; 4,03] p=0,1143	27,20% [-4,10%; 58,60%] p=0,0887	1,86 [0,68; 5,13] p=0,2305

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	61/138 (44,2%)	7,46 [4,67; NA]	69/147 (46,9%)	5,22 [3,78; 12,22]	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6436	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6435	-2,70% [-14,30%; 8,80%] p=0,6429	0,88 [0,62; 1,24] p=0,4635
Diarrhö Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4175								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	NA [4,96; NA]	31/71 (43,7%)	7,46 [2,86; NA]	0,90 [0,48; 1,69] p=0,7457	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7444	-2,60% [-17,90%; 12,80%] p=0,7451	0,80 [0,49; 1,29] p=0,3540
ECOG-PS >=1	49/105 (46,7%)	4,67 [2,86; NA]	57/122 (46,7%)	4,99 [3,78; 12,22]	1,00 [0,59; 1,68] p=0,9934	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9934	-0,10% [-13,10%; 13,00%] p=0,9934	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8583
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/195 (28,7%)	NA [15,08; NA]	64/193 (33,2%)	NA [11,83; NA]	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3560	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3540	-4,40% [-13,60%; 4,80%] p=0,3520	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3274
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0750								
männlich	36/108 (33,3%)	NA [9,30; NA]	37/117 (31,6%)	NA [11,83; NA]	1,08 [0,62; 1,89] p=0,7848	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7843	1,70% [-10,50%; 14,00%] p=0,7844	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7427
weiblich	20/87 (23,0%)	NA [15,08; NA]	27/76 (35,5%)	15,44 [4,67; NA]	0,54 [0,27; 1,07] p=0,0789	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0814	-12,50% [-26,50%; 1,40%] p=0,0776	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0350
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1727								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	37/108 (34,3%)	NA [9,30; NA]	30/97 (30,9%)	NA [14,88; NA]	1,16 [0,65; 2,09] p=0,6125	1,11 [0,75; 1,65] p=0,6125	3,30% [-9,50%; 16,20%] p=0,6109	1,01 [0,63; 1,64] p=0,9552
>=65 Jahre	19/87 (21,8%)	NA [15,08; NA]	34/96 (35,4%)	15,44 [6,31; NA]	0,51 [0,26; 0,98] p=0,0437	0,62 [0,38; 1,00] p=0,0486	-13,60% [-26,50%; -0,70%] p=0,0394	0,59 [0,34; 1,04] p=0,0699
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3867								
weiß	39/151 (25,8%)	NA [NA; NA]	40/143 (28,0%)	NA [14,88; NA]	0,90 [0,54; 1,50] p=0,6790	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6785	-2,10% [-12,30%; 8,00%] p=0,6786	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4628
asiatisch	13/30 (43,3%)	9,30 [3,61; NA]	19/34 (55,9%)	3,75 [1,94; NA]	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3202	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3251	-12,50% [-36,90%; 11,80%] p=0,3125	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1972
andere	4/14 (28,6%)	4,70 [0,99; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,86; NA]	0,88 [0,18; 4,23] p=0,8752	0,91 [0,30; 2,75] p=0,8734	-2,70% [-35,50%; 30,10%] p=0,8728	2,03 [0,54; 7,63] p=0,2948
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2589								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [13,21; NA]	30/74 (40,5%)	15,44 [3,75; NA]	0,55 [0,27; 1,15] p=0,1103	0,68 [0,41; 1,10] p=0,1178	-13,10% [-28,90%; 2,60%] p=0,1028	0,60 [0,33; 1,08] p=0,0902
>65 kg bis 85 kg	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	18/74 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,68; 2,68] p=0,3965	1,24 [0,75; 2,06] p=0,3995	5,90% [-7,50%; 19,30%] p=0,3899	1,19 [0,66; 2,15] p=0,5583

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	10/37 (27,0%)	NA [3,78; NA]	16/45 (35,6%)	14,88 [4,24; NA]	0,67 [0,26; 1,73] p=0,4118	0,76 [0,39; 1,47] p=0,4151	-8,50% [-28,50%; 11,50%] p=0,4035	0,77 [0,35; 1,72] p=0,5264
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8485								
Mayo-Stadium I	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,44; 2,84] p=0,8247	1,08 [0,54; 2,15] p=0,8240	2,10% [-16,20%; 20,30%] p=0,8235	0,97 [0,44; 2,18] p=0,9493
Mayo-Stadium II	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	29/80 (36,3%)	NA [6,31; NA]	0,63 [0,32; 1,25] p=0,1829	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1867	-9,90% [-24,40%; 4,50%] p=0,1780	0,72 [0,41; 1,28] p=0,2696
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	23/72 (31,9%)	15,08 [9,30; NA]	24/70 (34,3%)	11,83 [3,98; NA]	0,90 [0,45; 1,81] p=0,7677	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7670	-2,30% [-17,80%; 13,10%] p=0,7669	0,82 [0,46; 1,46] p=0,5056
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6514								
Liste A	45/147 (30,6%)	NA [13,21; NA]	49/146 (33,6%)	15,44 [11,83; NA]	0,87 [0,54; 1,43] p=0,5893	0,91 [0,65; 1,27] p=0,5889	-2,90% [-13,60%; 7,70%] p=0,5885	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4255
Liste B	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	15/47 (31,9%)	NA [6,31; NA]	0,63 [0,26; 1,58] p=0,3279	0,72 [0,37; 1,40] p=0,3297	-9,00% [-26,90%; 8,90%] p=0,3234	0,67 [0,31; 1,46] p=0,3139
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5768								
<60 ml/min	18/69 (26,1%)	NA [15,08; NA]	18/62 (29,0%)	15,44 [11,83; NA]	0,86 [0,40; 1,86] p=0,7072	0,90 [0,52; 1,57] p=0,7061	-2,90% [-18,30%; 12,40%] p=0,7065	0,95 [0,50; 1,84] p=0,8909

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	38/126 (30,2%)	NA [NA; NA]	46/131 (35,1%)	NA [6,31; NA]	0,80 [0,47; 1,35] p=0,3981	0,86 [0,60; 1,22] p=0,3986	-5,00% [-16,40%; 6,50%] p=0,3961	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2095
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7899								
ja	42/140 (30,0%)	NA [13,21; NA]	48/137 (35,0%)	15,44 [6,24; NA]	0,80 [0,48; 1,31] p=0,3717	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3718	-5,00% [-16,10%; 6,00%] p=0,3704	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2389
nein	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [11,83; NA]	0,85 [0,37; 1,98] p=0,7128	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7120	-3,10% [-19,60%; 13,40%] p=0,7113	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7506
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5576								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [4,60; NA]	14/36 (38,9%)	6,31 [1,94; NA]	0,88 [0,34; 2,25] p=0,7904	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7890	-3,00% [-24,90%; 18,90%] p=0,7890	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2685
Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [15,08; NA]	16/60 (26,7%)	NA [8,51; NA]	1,30 [0,58; 2,90] p=0,5191	1,21 [0,68; 2,12] p=0,5181	5,50% [-11,10%; 22,10%] p=0,5173	1,18 [0,60; 2,31] p=0,6396
Stadium III	7/19 (36,8%)	NA [1,84; NA]	8/18 (44,4%)	15,44 [1,94; NA]	0,73 [0,20; 2,72] p=0,6424	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6387	-7,60% [-39,20%; 24,00%] p=0,6371	1,12 [0,40; 3,11] p=0,8259
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5235								
anomal	6/11 (54,5%)	5,11 [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,95; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,26 [0,38; 4,13] p=0,7051

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	50/184 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/178 (33,1%)	NA [11,83; NA]	0,75 [0,48; 1,18] p=0,2162	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2170	-6,00% [-15,40%; 3,50%] p=0,2150	0,78 [0,54; 1,14] p=0,2036
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9825								
ja	56/184 (30,4%)	NA [15,08; NA]	56/171 (32,7%)	NA [14,88; NA]	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6397	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6392	-2,30% [-12,00%; 7,40%] p=0,6394	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5069
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/22 (36,4%)	4,99 [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-36,40% [-56,50%; -16,30%] p=0,0004	NA [NA; NA] p=0,9963
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,9498								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [9,30; NA]	21/55 (38,2%)	14,88 [3,75; NA]	0,68 [0,30; 1,52] p=0,3431	0,77 [0,45; 1,32] p=0,3454	-8,80% [-26,70%; 9,20%] p=0,3375	0,69 [0,35; 1,34] p=0,2674
normal	13/44 (29,5%)	NA [4,60; NA]	22/52 (42,3%)	NA [3,71; NA]	0,57 [0,24; 1,34] p=0,1978	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2055	-12,80% [-31,80%; 6,30%] p=0,1886	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3269
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0607								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	7/19 (36,8%)	NA [2,23; NA]	0,11 [0,01; 0,99] p=0,0278	0,16 [0,02; 1,17] p=0,0708	-31,00% [-55,40%; -6,60%] p=0,0129	0,12 [0,01; 1,00] p=0,0499
Standardrisiko	43/138 (31,2%)	NA [13,21; NA]	52/147 (35,4%)	15,44 [6,28; NA]	0,83 [0,51; 1,35] p=0,4515	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4519	-4,20% [-15,10%; 6,70%] p=0,4497	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4230

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9242								
ECOG-PS 0	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	22/71 (31,0%)	NA [11,83; NA]	0,86 [0,43; 1,70] p=0,6576	0,90 [0,55; 1,45] p=0,6561	-3,20% [-17,40%; 11,00%] p=0,6577	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4367
ECOG-PS >=1	31/105 (29,5%)	NA [13,21; NA]	42/122 (34,4%)	15,44 [6,24; NA]	0,80 [0,46; 1,40] p=0,4314	0,86 [0,58; 1,26] p=0,4327	-4,90% [-17,00%; 7,20%] p=0,4284	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4389

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

EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= MCID 10 PunkteAnhang 4-I Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	16,76 [9,30; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,34; NA]	1,25 [0,82; 1,93] p=0,3014	1,16 [0,88; 1,53] p=0,3004	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2992	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4988
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4579								
männlich	39/108 (36,1%)	16,76 [4,63; NA]	40/117 (34,2%)	NA [7,56; NA]	1,09 [0,63; 1,88] p=0,7632	1,06 [0,74; 1,51] p=0,7626	1,90% [-10,60%; 14,40%] p=0,7628	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8692
weiblich	31/87 (35,6%)	13,57 [6,90; NA]	20/76 (26,3%)	NA [13,47; NA]	1,55 [0,79; 3,04] p=0,2020	1,35 [0,85; 2,17] p=0,2067	9,30% [-4,80%; 23,40%] p=0,1958	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3211
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3359								
<65 Jahre	39/108 (36,1%)	16,76 [9,20; NA]	32/97 (33,0%)	NA [5,52; NA]	1,15 [0,65; 2,04] p=0,6399	1,09 [0,75; 1,60] p=0,6398	3,10% [-9,90%; 16,10%] p=0,6385	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8785
>=65 Jahre	31/87 (35,6%)	13,21 [3,71; NA]	28/96 (29,2%)	NA [9,72; NA]	1,34 [0,72; 2,50] p=0,3514	1,22 [0,80; 1,86] p=0,3509	6,50% [-7,10%; 20,00%] p=0,3501	1,35 [0,81; 2,25] p=0,2550

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6399								
weiß	58/151 (38,4%)	16,76 [6,90; NA]	44/143 (30,8%)	NA [11,30; NA]	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1696	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1718	7,60% [-3,20%; 18,50%] p=0,1669	1,22 [0,82; 1,81] p=0,3198
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	9/34 (26,5%)	NA [1,94; NA]	0,84 [0,27; 2,64] p=0,7741	0,88 [0,37; 2,08] p=0,7730	-3,10% [-24,30%; 18,10%] p=0,7717	0,74 [0,28; 2,00] p=0,5555
andere	5/14 (35,7%)	1,94 [0,95; NA]	7/16 (43,8%)	2,86 [0,99; NA]	0,71 [0,16; 3,12] p=0,6594	0,82 [0,33; 2,00] p=0,6570	-8,00% [-43,00%; 26,90%] p=0,6522	1,30 [0,41; 4,13] p=0,6498
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0909								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [13,21; NA]	27/74 (36,5%)	13,47 [3,75; NA]	0,66 [0,32; 1,37] p=0,2620	0,75 [0,45; 1,24] p=0,2669	-9,10% [-24,70%; 6,50%] p=0,2549	0,67 [0,36; 1,23] p=0,1914
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	NA [4,63; NA]	17/74 (23,0%)	NA [11,34; NA]	2,01 [1,02; 3,98] p=0,0432	1,63 [1,00; 2,67] p=0,0503	14,50% [0,90%; 28,20%] p=0,0366	1,74 [0,98; 3,10] p=0,0606
>85 kg	17/37 (45,9%)	3,81 [1,94; NA]	16/45 (35,6%)	NA [1,97; NA]	1,54 [0,63; 3,75] p=0,3427	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3396	10,40% [-10,90%; 31,70%] p=0,3389	1,27 [0,64; 2,52] p=0,4903
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7474								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [3,81; NA]	17/43 (39,5%)	NA [2,79; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7436	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7422	-3,40% [-23,40%; 16,70%] p=0,7423	0,92 [0,47; 1,80] p=0,8026

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	NA [3,71; NA]	24/80 (30,0%)	NA [11,34; NA]	1,36 [0,70; 2,65] p=0,3664	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3663	6,80% [-7,90%; 21,60%] p=0,3642	1,29 [0,75; 2,23] p=0,3560
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	25/72 (34,7%)	16,76 [3,75; NA]	19/70 (27,1%)	NA [7,56; NA]	1,43 [0,70; 2,92] p=0,3305	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3320	7,60% [-7,60%; 22,70%] p=0,3267	1,05 [0,57; 1,93] p=0,8685
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5646								
Liste A	45/147 (30,6%)	NA [13,21; NA]	41/146 (28,1%)	NA [11,34; NA]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,6350	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6347	2,50% [-7,90%; 13,00%] p=0,6343	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8088
Liste B	25/48 (52,1%)	4,63 [1,94; NA]	41/146 (28,1%)	11,30 [3,06; NA]	1,60 [0,71; 3,61] p=0,2571	1,29 [0,83; 2,00] p=0,2596	11,70% [-8,30%; 31,60%] p=0,2512	1,27 [0,70; 2,32] p=0,4368
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8836								
<60 ml/min	22/69 (31,9%)	NA [2,86; NA]	19/62 (30,6%)	13,47 [7,56; NA]	1,06 [0,51; 2,22] p=0,8791	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8787	1,20% [-14,70%; 17,10%] p=0,8786	1,08 [0,58; 1,99] p=0,8148
>=60 ml/min	48/126 (38,1%)	16,76 [9,20; NA]	41/131 (31,3%)	NA [11,30; NA]	1,35 [0,81; 2,26] p=0,2532	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2537	6,80% [-4,80%; 18,40%] p=0,2514	1,15 [0,76; 1,74] p=0,5183
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9595								
ja	52/140 (37,1%)	13,57 [5,36; NA]	42/137 (30,7%)	NA [7,56; NA]	1,34 [0,81; 2,20] p=0,2552	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2564	6,50% [-4,60%; 17,60%] p=0,2530	1,13 [0,75; 1,69] p=0,5660

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	18/55 (32,7%)	NA [5,85; NA]	18/56 (32,1%)	NA [11,30; NA]	1,03 [0,46; 2,27] p=0,9478	1,02 [0,59; 1,74] p=0,9476	0,60% [-16,80%; 18,00%] p=0,9476	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7733
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7083								
Stadium I	16/39 (41,0%)	NA [1,94; NA]	14/36 (38,9%)	11,30 [1,91; NA]	1,09 [0,43; 2,76] p=0,8513	1,05 [0,60; 1,84] p=0,8505	2,10% [-20,00%; 24,30%] p=0,8502	0,93 [0,45; 1,91] p=0,8431
Stadium II	21/56 (37,5%)	NA [4,63; NA]	21/60 (35,0%)	NA [7,56; NA]	1,11 [0,52; 2,38] p=0,7804	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7795	2,50% [-15,00%; 20,00%] p=0,7795	0,94 [0,52; 1,73] p=0,8553
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	4/18 (22,2%)	NA [9,72; NA]	1,25 [0,28; 5,65] p=0,7748	1,18 [0,38; 3,73] p=0,7724	4,10% [-23,50%; 31,70%] p=0,7712	1,73 [0,46; 6,46] p=0,4158
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5170								
anomal	5/11 (45,5%)	16,76 [0,95; 16,76]	4/15 (26,7%)	NA [1,87; NA]	2,29 [0,44; 11,92] p=0,3293	1,71 [0,59; 4,92] p=0,3240	18,80% [-18,20%; 55,80%] p=0,3192	1,46 [0,36; 5,88] p=0,5989
normal	65/184 (35,3%)	NA [9,30; NA]	56/178 (31,5%)	NA [11,34; NA]	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4364	1,12 [0,84; 1,50] p=0,4366	3,90% [-5,80%; 13,60%] p=0,4351	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6266
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9811								
ja	70/184 (38,0%)	16,76 [9,20; NA]	55/171 (32,2%)	NA [11,34; NA]	1,29 [0,84; 2,01] p=0,2471	1,18 [0,89; 1,57] p=0,2487	5,90% [-4,00%; 15,80%] p=0,2449	1,16 [0,82; 1,65] p=0,4065

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/22 (22,7%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,70% [-40,20%; -5,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] p=0,9956
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3008								
anomal	15/51 (29,4%)	16,76 [16,76; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,57; 3,20] p=0,5024	1,24 [0,66; 2,35] p=0,5015	5,80% [-11,00%; 22,60%] p=0,5006	1,33 [0,63; 2,79] p=0,4571
normal	15/44 (34,1%)	NA [2,83; NA]	20/52 (38,5%)	11,34 [2,89; NA]	0,83 [0,36; 1,91] p=0,6592	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6590	-4,40% [-23,60%; 14,90%] p=0,6565	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3645
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3618								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,83; NA]	6/19 (31,6%)	11,30 [1,87; 11,30]	0,90 [0,22; 3,75] p=0,8895	0,93 [0,35; 2,51] p=0,8881	-2,20% [-32,30%; 27,90%] p=0,8878	0,58 [0,17; 1,97] p=0,3807
Standardrisiko	49/138 (35,5%)	16,76 [9,30; NA]	47/147 (32,0%)	NA [11,34; NA]	1,17 [0,72; 1,92] p=0,5288	1,11 [0,80; 1,54] p=0,5282	3,50% [-7,40%; 14,50%] p=0,5281	1,10 [0,74; 1,65] p=0,6269
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5495								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	13,57 [3,81; NA]	23/71 (32,4%)	NA [11,30; NA]	1,46 [0,76; 2,79] p=0,2575	1,27 [0,84; 1,93] p=0,2629	8,70% [-6,20%; 23,60%] p=0,2513	1,24 [0,74; 2,09] p=0,4194
ECOG-PS >=1	33/105 (31,4%)	16,76 [13,21; NA]	37/122 (30,3%)	13,47 [9,72; NA]	1,05 [0,60; 1,85] p=0,8582	1,04 [0,70; 1,53] p=0,8578	1,10% [-11,00%; 13,20%] p=0,8580	1,00 [0,62; 1,60] p=1,0000

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/195 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/193 (30,6%)	17,35 [11,11; NA]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4529	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4526	-3,50% [-12,50%; 5,50%] p=0,4510	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3452
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9364								
männlich	31/108 (28,7%)	NA [14,98; NA]	38/117 (32,5%)	17,35 [8,44; NA]	0,84 [0,47; 1,48] p=0,5404	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5406	-3,80% [-15,80%; 8,30%] p=0,5386	0,83 [0,51; 1,33] p=0,4326
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	21/76 (27,6%)	NA [11,04; NA]	0,89 [0,44; 1,78] p=0,7356	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7347	-2,30% [-15,90%; 11,20%] p=0,7352	0,84 [0,46; 1,53] p=0,5743
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2316								
<65 Jahre	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	36/97 (37,1%)	11,11 [6,44; NA]	0,68 [0,38; 1,23] p=0,2011	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2015	-8,40% [-21,30%; 4,40%] p=0,1997	0,67 [0,41; 1,08] p=0,1014
>=65 Jahre	22/87 (25,3%)	NA [14,98; NA]	23/96 (24,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,07 [0,55; 2,11] p=0,8353	1,05 [0,64; 1,75] p=0,8348	1,30% [-11,20%; 13,80%] p=0,8350	1,08 [0,60; 1,95] p=0,7893
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7125								
weiß	42/151 (27,8%)	NA [NA; NA]	43/143 (30,1%)	NA [11,04; NA]	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6704	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6699	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6699	0,84 [0,55; 1,28] p=0,4101

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [5,58; NA]	8/34 (23,5%)	17,35 [6,44; 17,35]	1,18 [0,38; 3,67] p=0,7741	1,13 [0,48; 2,65] p=0,7724	3,10% [-18,20%; 24,40%] p=0,7728	1,05 [0,39; 2,84] p=0,9153
andere	3/14 (21,4%)	7,42 [1,91; NA]	8/16 (50,0%)	2,89 [1,02; NA]	0,27 [0,06; 1,36] p=0,1112	0,43 [0,14; 1,31] p=0,1368	-28,60% [-61,20%; 4,00%] p=0,0858	0,51 [0,13; 1,99] p=0,3311
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9398								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [NA; NA]	22/74 (29,7%)	17,35 [11,04; NA]	0,89 [0,42; 1,89] p=0,7675	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7671	-2,30% [-17,50%; 12,90%] p=0,7661	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7573
>65 kg bis 85 kg	25/96 (26,0%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [8,38; NA]	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8855	0,96 [0,58; 1,59] p=0,8851	-1,00% [-14,40%; 12,40%] p=0,8854	0,87 [0,48; 1,56] p=0,6383
>85 kg	11/37 (29,7%)	NA [5,58; NA]	17/45 (37,8%)	8,44 [3,98; NA]	0,70 [0,28; 1,76] p=0,4472	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4498	-8,00% [-28,50%; 12,40%] p=0,4401	0,70 [0,33; 1,51] p=0,3665
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9816								
Mayo-Stadium I	14/47 (29,8%)	NA [NA; NA]	15/43 (34,9%)	NA [8,38; NA]	0,79 [0,33; 1,92] p=0,6073	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6056	-5,10% [-24,40%; 14,20%] p=0,6054	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5714
Mayo-Stadium II	19/76 (25,0%)	NA [NA; NA]	23/80 (28,7%)	NA [12,85; NA]	0,83 [0,41; 1,68] p=0,5988	0,87 [0,52; 1,46] p=0,5985	-3,70% [-17,60%; 10,10%] p=0,5969	0,86 [0,47; 1,59] p=0,6400

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	20/72 (27,8%)	NA [14,98; NA]	21/70 (30,0%)	11,11 [4,17; NA]	0,90 [0,43; 1,85] p=0,7710	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7702	-2,20% [-17,10%; 12,70%] p=0,7702	0,78 [0,42; 1,44] p=0,4193
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6315								
Liste A	40/147 (27,2%)	NA [NA; NA]	42/146 (28,8%)	17,35 [11,11; NA]	0,93 [0,56; 1,54] p=0,7671	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7668	-1,60% [-11,80%; 8,70%] p=0,7667	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5220
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	17/47 (36,2%)	NA [4,17; NA]	0,66 [0,27; 1,57] p=0,3433	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3444	-9,10% [-27,70%; 9,50%] p=0,3388	0,73 [0,35; 1,50] p=0,3889
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5221								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	NA [5,58; NA]	18/62 (29,0%)	NA [3,88; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9953	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9953	0,00% [-15,60%; 15,50%] p=0,9953	1,00 [0,53; 1,90] p=0,9953
>=60 ml/min	33/126 (26,2%)	NA [NA; NA]	41/131 (31,3%)	17,35 [11,04; NA]	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3670	0,84 [0,57; 1,23] p=0,3678	-5,10% [-16,20%; 5,90%] p=0,3648	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2304
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5584								
ja	38/140 (27,1%)	NA [14,98; NA]	43/137 (31,4%)	12,85 [6,50; NA]	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4384	0,86 [0,60; 1,25] p=0,4383	-4,20% [-15,00%; 6,50%] p=0,4372	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2121
nein	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	17,35 [8,61; NA]	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8793	0,95 [0,53; 1,74] p=0,8788	-1,30% [-18,00%; 15,40%] p=0,8788	0,99 [0,49; 2,00] p=0,9772

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9090								
Stadium I	11/39 (28,2%)	NA [5,58; NA]	10/36 (27,8%)	NA [6,50; NA]	1,02 [0,37; 2,80] p=0,9674	1,01 [0,49; 2,10] p=0,9672	0,40% [-19,90%; 20,80%] p=0,9671	0,90 [0,38; 2,11] p=0,8001
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [4,76; NA]	20/60 (33,3%)	NA [3,88; NA]	1,03 [0,47; 2,22] p=0,9462	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9459	0,60% [-16,60%; 17,80%] p=0,9459	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9283
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [2,23; NA]	5/18 (27,8%)	NA [2,83; NA]	0,93 [0,22; 3,96] p=0,9214	0,95 [0,33; 2,73] p=0,9203	-1,50% [-30,10%; 27,20%] p=0,9203	1,31 [0,37; 4,58] p=0,6768
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9530								
anomal	7/11 (63,6%)	2,37 [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	2,07 [1,02; 8,61]	0,88 [0,17; 4,47] p=0,8750	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8734	-3,00% [-40,10%; 34,10%] p=0,8728	0,79 [0,29; 2,11] p=0,6328
normal	46/184 (25,0%)	NA [NA; NA]	49/178 (27,5%)	NA [12,85; NA]	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5852	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5849	-2,50% [-11,60%; 6,50%] p=0,5847	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4674
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9833								
ja	53/184 (28,8%)	NA [NA; NA]	56/171 (32,7%)	17,35 [11,04; NA]	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4215	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4211	-3,90% [-13,60%; 5,70%] p=0,4210	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3526
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623	NA [NA; NA] p=0,9967

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1268								
anomal	17/51 (33,3%)	NA [3,75; NA]	16/55 (29,1%)	12,85 [8,61; NA]	1,22 [0,54; 2,78] p=0,6390	1,15 [0,65; 2,02] p=0,6376	4,20% [-13,40%; 21,90%] p=0,6375	1,11 [0,56; 2,21] p=0,7583
normal	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,79; 17,35]	0,51 [0,21; 1,26] p=0,1441	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1535	-13,80% [-31,80%; 4,20%] p=0,1330	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1114
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0207								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	6,44 [1,05; NA]	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0135	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0506	-36,20% [-61,10%; -11,40%] p=0,0043	0,08 [0,01; 0,69] p=0,0212
Standardrisiko	39/138 (28,3%)	NA [14,98; NA]	44/147 (29,9%)	17,35 [11,11; NA]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7567	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7565	-1,70% [-12,20%; 8,90%] p=0,7561	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6777
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0418								
ECOG-PS 0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,72; 3,02] p=0,2893	1,33 [0,78; 2,27] p=0,2940	7,50% [-6,10%; 21,00%] p=0,2809	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3221
ECOG-PS >=1	26/105 (24,8%)	NA [14,98; NA]	43/122 (35,2%)	12,85 [3,98; NA]	0,60 [0,34; 1,08] p=0,0876	0,70 [0,47; 1,06] p=0,0923	-10,50% [-22,30%; 1,30%] p=0,0825	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0529

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,33 [5,55; 13,14]	80/193 (41,5%)	8,44 [4,60; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5350	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5367	3,10% [-6,80%; 13,10%] p=0,5367	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0055								
männlich	51/108 (47,2%)	7,39 [4,63; 15,87]	41/117 (35,0%)	11,79 [8,38; NA]	1,66 [0,97; 2,83] p=0,0640	1,35 [0,98; 1,85] p=0,0653	12,20% [-0,60%; 25,00%] p=0,0618	1,35 [0,89; 2,03] p=0,1571
weiblich	36/87 (41,4%)	11,40 [5,52; NA]	39/76 (51,3%)	3,32 [1,91; 6,70]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2056	0,81 [0,58; 1,12] p=0,2045	-9,90% [-25,20%; 5,30%] p=0,2024	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0135
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7943								
<65 Jahre	50/108 (46,3%)	11,30 [5,55; 15,87]	39/97 (40,2%)	8,44 [2,86; NA]	1,28 [0,74; 2,23] p=0,3809	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3824	6,10% [-7,50%; 19,60%] p=0,3784	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6152
>=65 Jahre	37/87 (42,5%)	5,65 [4,60; NA]	41/96 (42,7%)	9,30 [3,78; 16,59]	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9805	1,00 [0,71; 1,39] p=0,9804	-0,20% [-14,50%; 14,20%] p=0,9804	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9686
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9413								
weiß	69/151 (45,7%)	9,33 [5,52; 20,47]	58/143 (40,6%)	8,44 [4,60; NA]	1,23 [0,78; 1,96] p=0,3751	1,13 [0,86; 1,47] p=0,3757	5,10% [-6,20%; 16,40%] p=0,3734	0,94 [0,67; 1,34] p=0,7508

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	15/30 (50,0%)	9,30 [1,87; NA]	17/34 (50,0%)	3,06 [1,91; NA]	1,00 [0,38; 2,67] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,63] p=1,0000	0,00% [-24,50%; 24,50%] p=1,0000	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6207
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,95; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,86; NA]	0,60 [0,11; 3,15] p=0,5507	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5505	-9,80% [-41,10%; 21,40%] p=0,5382	1,05 [0,25; 4,40] p=0,9457
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4042								
<=65 kg	25/62 (40,3%)	11,40 [4,63; NA]	34/74 (45,9%)	6,70 [1,97; 16,59]	0,80 [0,40; 1,57] p=0,5114	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5127	-5,60% [-22,30%; 11,10%] p=0,5086	0,77 [0,46; 1,29] p=0,3173
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	12,91 [5,49; 20,47]	24/74 (32,4%)	NA [4,76; NA]	1,49 [0,79; 2,80] p=0,2193	1,28 [0,86; 1,93] p=0,2255	9,20% [-5,30%; 23,80%] p=0,2128	1,21 [0,73; 2,02] p=0,4625
>85 kg	22/37 (59,5%)	5,65 [2,99; 9,49]	22/45 (48,9%)	3,84 [1,94; NA]	1,53 [0,64; 3,69] p=0,3424	1,22 [0,81; 1,81] p=0,3375	10,60% [-11,00%; 32,10%] p=0,3359	0,92 [0,50; 1,67] p=0,7778
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9180								
Mayo-Stadium I	25/47 (53,2%)	9,49 [2,23; 15,87]	24/43 (55,8%)	4,67 [2,83; 9,30]	0,90 [0,39; 2,06] p=0,8040	0,95 [0,65; 1,39] p=0,8028	-2,60% [-23,20%; 18,00%] p=0,8028	0,81 [0,46; 1,44] p=0,4754
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	7,66 [4,67; NA]	33/80 (41,3%)	11,79 [2,89; NA]	1,15 [0,61; 2,17] p=0,6611	1,08 [0,76; 1,56] p=0,6601	3,50% [-12,00%; 19,00%] p=0,6600	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9966

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	11,30 [5,55; NA]	23/70 (32,9%)	11,27 [2,89; NA]	1,30 [0,65; 2,59] p=0,4554	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4556	6,00% [-9,70%; 21,80%] p=0,4527	0,94 [0,53; 1,64] p=0,8153
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4861								
Liste A	62/147 (42,2%)	11,30 [5,65; NA]	57/146 (39,0%)	9,30 [4,60; NA]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5854	1,08 [0,82; 1,43] p=0,5851	3,10% [-8,10%; 14,40%] p=0,5845	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5138
Liste B	25/48 (52,1%)	4,63 [2,79; NA]	23/47 (48,9%)	8,44 [2,76; NA]	1,13 [0,51; 2,54] p=0,7603	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7593	3,10% [-17,00%; 23,20%] p=0,7589	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6831
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0687								
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	20,47 [5,49; NA]	28/62 (45,2%)	6,70 [2,07; 16,59]	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1673	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1682	-11,80% [-28,50%; 4,80%] p=0,1638	0,61 [0,35; 1,07] p=0,0860
>=60 ml/min	64/126 (50,8%)	9,27 [4,70; 11,40]	52/131 (39,7%)	11,27 [4,63; NA]	1,57 [0,96; 2,57] p=0,0744	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0758	11,10% [-1,00%; 23,20%] p=0,0722	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5089
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7225								
ja	59/140 (42,1%)	9,33 [5,55; NA]	50/137 (36,5%)	11,27 [3,84; NA]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3370	1,16 [0,86; 1,55] p=0,3376	5,60% [-5,80%; 17,10%] p=0,3352	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9710
nein	28/55 (50,9%)	7,39 [3,75; 15,87]	30/56 (53,6%)	7,46 [2,89; 11,79]	0,90 [0,43; 1,89] p=0,7799	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7790	-2,70% [-21,20%; 15,90%] p=0,7788	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4889

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8796								
Stadium I	20/39 (51,3%)	7,66 [4,63; NA]	17/36 (47,2%)	3,06 [1,08; NA]	1,18 [0,47; 2,91] p=0,7271	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7260	4,10% [-18,60%; 26,70%] p=0,7251	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4477
Stadium II	32/56 (57,1%)	4,73 [2,23; 13,14]	31/60 (51,7%)	3,32 [1,94; NA]	1,25 [0,60; 2,60] p=0,5558	1,11 [0,79; 1,54] p=0,5540	5,50% [-12,60%; 23,60%] p=0,5533	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7149
Stadium III	8/19 (42,1%)	6,50 [1,05; NA]	13/18 (72,2%)	3,78 [1,08; 9,72]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,73 [0,30; 1,78] p=0,4944
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2305								
anomal	4/11 (36,4%)	20,47 [0,95; 20,47]	7/15 (46,7%)	11,27 [1,84; 11,27]	0,65 [0,13; 3,21] p=0,6064	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6070	-10,30% [-48,30%; 27,70%] p=0,5953	0,40 [0,10; 1,66] p=0,2087
normal	83/184 (45,1%)	9,27 [5,36; 12,91]	73/178 (41,0%)	8,44 [4,60; NA]	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4319	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4321	4,10% [-6,10%; 14,30%] p=0,4308	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9649
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9785								
ja	87/184 (47,3%)	9,30 [5,52; 13,14]	76/171 (44,4%)	8,44 [3,84; 16,59]	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5924	1,06 [0,85; 1,33] p=0,5924	2,80% [-7,50%; 13,20%] p=0,5916	0,94 [0,69; 1,28] p=0,7078
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9963

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0394								
anomal	30/51 (58,8%)	5,62 [2,99; 9,36]	20/55 (36,4%)	NA [2,76; NA]	2,50 [1,14; 5,47] p=0,0213	1,62 [1,06; 2,46] p=0,0242	22,50% [3,90%; 41,00%] p=0,0176	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1885
normal	17/44 (38,6%)	13,14 [3,75; NA]	26/52 (50,0%)	3,75 [1,91; 16,59]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2671	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2730	-11,40% [-31,20%; 8,40%] p=0,2604	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1046
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2294								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	11,40 [2,79; NA]	9/19 (47,4%)	3,84 [1,05; 11,27]	0,99 [0,27; 3,66] p=0,9854	0,99 [0,50; 1,99] p=0,9852	-0,30% [-33,00%; 32,40%] p=0,9852	0,50 [0,18; 1,36] p=0,1731
Standardrisiko	65/138 (47,1%)	9,27 [4,67; 12,91]	62/147 (42,2%)	7,46 [3,75; NA]	1,22 [0,77; 1,95] p=0,4040	1,12 [0,86; 1,45] p=0,4034	4,90% [-6,60%; 16,50%] p=0,4028	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9312
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0319								
ECOG-PS 0	49/90 (54,4%)	4,70 [2,79; 12,91]	28/71 (39,4%)	11,27 [4,67; NA]	1,83 [0,98; 3,45] p=0,0592	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0667	15,00% [-0,30%; 30,30%] p=0,0551	1,37 [0,86; 2,19] p=0,1809
ECOG-PS \geq 1	38/105 (36,2%)	11,40 [7,39; 20,47]	52/122 (42,6%)	8,38 [2,89; NA]	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3243	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3267	-6,40% [-19,10%; 6,30%] p=0,3211	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0570

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

EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= MCID 10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	73/195 (37,4%)	12,26 [7,75; NA]	87/193 (45,1%)	8,21 [4,73; 11,53]	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1287	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1290	-7,60% [-17,40%; 2,20%] p=0,1265	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0328
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4534								
männlich	40/108 (37,0%)	11,11 [7,49; NA]	50/117 (42,7%)	9,27 [4,73; NA]	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3845	0,87 [0,63; 1,20] p=0,3855	-5,70% [-18,50%; 7,10%] p=0,3821	0,81 [0,54; 1,23] p=0,3243
weiblich	33/87 (37,9%)	12,26 [5,78; NA]	37/76 (48,7%)	6,70 [3,75; 9,69]	0,64 [0,34; 1,20] p=0,1678	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1674	-10,80% [-25,90%; 4,40%] p=0,1648	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0390
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1282								
<65 Jahre	46/108 (42,6%)	9,40 [4,67; NA]	39/97 (40,2%)	9,17 [4,34; NA]	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7298	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7295	2,40% [-11,10%; 15,90%] p=0,7289	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7226
>=65 Jahre	27/87 (31,0%)	12,26 [7,82; NA]	48/96 (50,0%)	8,21 [3,09; 11,56]	0,45 [0,25; 0,82] p=0,0094	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0119	-19,00% [-32,90%; -5,00%] p=0,0077	0,54 [0,34; 0,87] p=0,0108

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2249								
weiß	56/151 (37,1%)	12,26 [8,41; NA]	65/143 (45,5%)	9,17 [4,73; 11,56]	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1457	0,82 [0,62; 1,07] p=0,1464	-8,40% [-19,60%; 2,90%] p=0,1439	0,69 [0,48; 0,99] p=0,0416
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [1,91; NA]	19/34 (55,9%)	2,86 [1,91; 8,21]	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3202	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3251	-12,50% [-36,90%; 11,80%] p=0,3125	0,66 [0,32; 1,34] p=0,2476
andere	4/14 (28,6%)	4,67 [1,05; NA]	3/16 (18,8%)	NA [1,84; NA]	1,73 [0,31; 9,57] p=0,5327	1,52 [0,41; 5,67] p=0,5298	9,80% [-20,60%; 40,20%] p=0,5269	2,46 [0,55; 11,08] p=0,2406
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1978								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	12,26 [5,78; NA]	37/74 (50,0%)	4,99 [2,83; 9,17]	0,59 [0,30; 1,17] p=0,1326	0,74 [0,50; 1,10] p=0,1398	-12,90% [-29,50%; 3,70%] p=0,1268	0,58 [0,34; 0,98] p=0,0426
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	9,13 [5,55; NA]	29/74 (39,2%)	11,56 [4,73; NA]	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7450	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7451	2,50% [-12,40%; 17,30%] p=0,7439	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9977
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [7,49; NA]	21/45 (46,7%)	11,07 [2,86; 13,86]	0,42 [0,17; 1,07] p=0,0697	0,58 [0,31; 1,07] p=0,0816	-19,60% [-40,10%; 0,80%] p=0,0595	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0631
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5649								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	NA [4,67; NA]	21/43 (48,8%)	11,53 [2,40; NA]	0,71 [0,31; 1,64] p=0,4250	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4232	-8,40% [-28,90%; 12,10%] p=0,4212	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2035

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	26/76 (34,2%)	12,26 [7,75; NA]	31/80 (38,8%)	11,56 [6,74; NA]	0,82 [0,43; 1,58] p=0,5574	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5572	-4,50% [-19,60%; 10,60%] p=0,5555	0,87 [0,52; 1,47] p=0,6004
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	8,41 [4,67; NA]	35/70 (50,0%)	3,91 [2,23; 8,21]	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1843	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1860	-11,10% [-27,40%; 5,10%] p=0,1801	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0407
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5175								
Liste A	57/147 (38,8%)	9,40 [7,49; NA]	65/146 (44,5%)	9,17 [4,73; 11,56]	0,79 [0,50; 1,26] p=0,3194	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3197	-5,70% [-17,00%; 5,50%] p=0,3178	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1373
Liste B	16/48 (33,3%)	NA [7,33; NA]	22/47 (46,8%)	8,21 [1,91; NA]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1824	0,71 [0,43; 1,18] p=0,1858	-13,50% [-33,00%; 6,10%] p=0,1762	0,60 [0,31; 1,14] p=0,1179
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6985								
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	12,26 [5,68; NA]	28/62 (45,2%)	9,17 [3,75; 13,86]	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1673	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1682	-11,80% [-28,50%; 4,80%] p=0,1638	0,65 [0,37; 1,13] p=0,1232
>=60 ml/min	50/126 (39,7%)	11,11 [7,49; NA]	59/131 (45,0%)	8,21 [4,17; 11,56]	0,80 [0,49; 1,32] p=0,3861	0,88 [0,66; 1,17] p=0,3866	-5,40% [-17,40%; 6,70%] p=0,3843	0,76 [0,52; 1,11] p=0,1542
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9607								
ja	52/140 (37,1%)	9,66 [7,49; NA]	61/137 (44,5%)	7,26 [4,17; 9,27]	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2121	0,83 [0,63; 1,11] p=0,2129	-7,40% [-18,90%; 4,20%] p=0,2101	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0812

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	21/55 (38,2%)	12,26 [5,68; NA]	26/56 (46,4%)	11,56 [2,92; NA]	0,71 [0,34; 1,52] p=0,3815	0,82 [0,53; 1,27] p=0,3820	-8,20% [-26,60%; 10,10%] p=0,3775	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3293
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7081								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [2,86; NA]	13/36 (36,1%)	NA [2,86; NA]	0,99 [0,39; 2,55] p=0,9847	0,99 [0,54; 1,82] p=0,9846	-0,20% [-22,00%; 21,50%] p=0,9846	0,81 [0,38; 1,72] p=0,5812
Stadium II	27/56 (48,2%)	7,49 [3,94; NA]	26/60 (43,3%)	8,51 [3,75; NA]	1,22 [0,59; 2,53] p=0,5995	1,11 [0,75; 1,65] p=0,5980	4,90% [-13,20%; 23,00%] p=0,5976	0,99 [0,58; 1,71] p=0,9853
Stadium III	7/19 (36,8%)	9,13 [3,06; NA]	11/18 (61,1%)	5,22 [1,91; NA]	0,37 [0,10; 1,40] p=0,1454	0,60 [0,30; 1,21] p=0,1533	-24,30% [-55,50%; 7,00%] p=0,1282	0,64 [0,24; 1,66] p=0,3546
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0642								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [1,91; NA]	9/15 (60,0%)	3,91 [1,84; 6,74]	0,25 [0,05; 1,34] p=0,1049	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1410	-32,70% [-68,90%; 3,40%] p=0,0760	0,15 [0,03; 0,72] p=0,0174
normal	70/184 (38,0%)	11,11 [7,49; NA]	78/178 (43,8%)	9,17 [4,73; 12,71]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2644	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2645	-5,80% [-15,90%; 4,30%] p=0,2630	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1501
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6527								
ja	71/184 (38,6%)	NA [7,75; NA]	79/171 (46,2%)	9,17 [4,73; 11,56]	0,73 [0,48; 1,12] p=0,1474	0,83 [0,66; 1,07] p=0,1476	-7,60% [-17,90%; 2,70%] p=0,1460	0,73 [0,53; 1,01] p=0,0553

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	8/22 (36,4%)	4,93 [1,84; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,62 [0,08; 4,97] p=0,6509
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7239								
anomal	20/51 (39,2%)	9,66 [4,67; NA]	24/55 (43,6%)	9,27 [3,81; NA]	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6460	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6454	-4,40% [-23,20%; 14,30%] p=0,6439	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3453
normal	15/44 (34,1%)	NA [3,81; NA]	25/52 (48,1%)	9,17 [2,83; 13,86]	0,56 [0,24; 1,28] p=0,1683	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1766	-14,00% [-33,50%; 5,50%] p=0,1600	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2038
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3468								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [3,75; NA]	8/19 (42,1%)	3,91 [1,05; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6799	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6776	-6,80% [-38,60%; 25,00%] p=0,6743	0,46 [0,16; 1,35] p=0,1563
Standardrisiko	50/138 (36,2%)	NA [7,82; NA]	65/147 (44,2%)	9,17 [4,93; 12,71]	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1704	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1727	-8,00% [-19,30%; 3,40%] p=0,1678	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0960
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6464								
ECOG-PS 0	33/90 (36,7%)	NA [7,49; NA]	34/71 (47,9%)	8,51 [3,68; NA]	0,63 [0,34; 1,19] p=0,1528	0,77 [0,53; 1,10] p=0,1507	-11,20% [-26,50%; 4,10%] p=0,1506	0,67 [0,41; 1,08] p=0,0982
ECOG-PS >=1	40/105 (38,1%)	9,40 [5,78; NA]	53/122 (43,4%)	8,21 [4,17; 11,53]	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4151	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4166	-5,30% [-18,10%; 7,40%] p=0,4126	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2165

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	98/195 (50,3%)	3,78 [2,23; 7,59]	115/193 (59,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0730	0,85 [0,71; 1,01] p=0,0730	-9,00% [-18,80%; 0,80%] p=0,0711	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1415
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2533								
männlich	52/108 (48,1%)	5,16 [2,04; NA]	73/117 (62,4%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,56 [0,33; 0,95] p=0,0321	0,77 [0,61; 0,98] p=0,0351	-14,20% [-27,10%; -1,40%] p=0,0302	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0275
weiblich	46/87 (52,9%)	2,99 [1,91; 7,39]	42/76 (55,3%)	2,86 [1,94; 4,67]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7608	0,96 [0,72; 1,27] p=0,7598	-2,40% [-17,70%; 12,90%] p=0,7600	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6980
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9391								
<65 Jahre	56/108 (51,9%)	4,14 [2,04; NA]	55/97 (56,7%)	2,83 [1,91; 3,81]	0,82 [0,47; 1,43] p=0,4877	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4860	-4,80% [-18,50%; 8,80%] p=0,4859	0,76 [0,53; 1,11] p=0,1571
>=65 Jahre	42/87 (48,3%)	2,86 [1,87; 9,66]	60/96 (62,5%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0537	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0581	-14,20% [-28,50%; 0,10%] p=0,0510	0,78 [0,53; 1,16] p=0,2276
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5692								
weiß	75/151 (49,7%)	3,94 [2,83; 13,11]	82/143 (57,3%)	3,06 [2,83; 3,81]	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1881	0,87 [0,70; 1,07] p=0,1881	-7,70% [-19,00%; 3,70%] p=0,1859	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1534

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	17/30 (56,7%)	3,78 [1,91; NA]	23/34 (67,6%)	1,91 [1,05; 2,86]	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3690	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3732	-11,00% [-34,70%; 12,70%] p=0,3638	0,61 [0,33; 1,15] p=0,1288
andere	6/14 (42,9%)	1,05 [0,95; NA]	10/16 (62,5%)	1,46 [0,99; NA]	0,45 [0,10; 1,95] p=0,2901	0,69 [0,34; 1,40] p=0,3004	-19,60% [-54,80%; 15,50%] p=0,2732	1,15 [0,41; 3,17] p=0,7912
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6844								
<=65 kg	35/62 (56,5%)	3,75 [1,91; 5,36]	46/74 (62,2%)	2,83 [1,87; 3,75]	0,79 [0,40; 1,57] p=0,5007	0,91 [0,69; 1,20] p=0,5027	-5,70% [-22,30%; 10,90%] p=0,4993	0,85 [0,55; 1,31] p=0,4578
>65 kg bis 85 kg	44/96 (45,8%)	5,78 [2,23; NA]	43/74 (58,1%)	2,79 [1,91; 3,84]	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1135	0,79 [0,59; 1,05] p=0,1101	-12,30% [-27,30%; 2,70%] p=0,1093	0,69 [0,45; 1,06] p=0,0883
>85 kg	19/37 (51,4%)	2,86 [1,28; NA]	26/45 (57,8%)	3,38 [1,91; 4,24]	0,77 [0,32; 1,85] p=0,5630	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5643	-6,40% [-28,10%; 15,20%] p=0,5602	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7068
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0334								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [4,67; NA]	28/43 (65,1%)	1,91 [1,08; 3,81]	0,30 [0,13; 0,72] p=0,0064	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0086	-28,90% [-48,70%; -9,20%] p=0,0041	0,38 [0,21; 0,70] p=0,0018
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	3,75 [1,94; 9,66]	46/80 (57,5%)	3,06 [2,83; 4,73]	0,82 [0,44; 1,54] p=0,5424	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5423	-4,90% [-20,50%; 10,70%] p=0,5408	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8659

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	41/72 (56,9%)	1,91 [1,12; 3,88]	41/70 (58,6%)	2,23 [1,22; 3,75]	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8450	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8444	-1,60% [-17,90%; 14,60%] p=0,8444	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7603
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3639								
Liste A	70/147 (47,6%)	4,67 [2,23; NA]	86/146 (58,9%)	2,89 [1,97; 3,78]	0,63 [0,40; 1,01] p=0,0533	0,81 [0,65; 1,00] p=0,0548	-11,30% [-22,60%; 0,10%] p=0,0514	0,71 [0,52; 0,98] p=0,0351
Liste B	28/48 (58,3%)	2,86 [1,05; 13,11]	29/47 (61,7%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,87 [0,38; 1,98] p=0,7389	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7376	-3,40% [-23,10%; 16,30%] p=0,7374	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8718
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5617								
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	4,67 [1,87; NA]	34/62 (54,8%)	3,75 [1,81; 4,73]	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3353	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3335	-8,50% [-25,50%; 8,60%] p=0,3317	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5476
>=60 ml/min	66/126 (52,4%)	3,68 [2,17; 13,11]	81/131 (61,8%)	2,83 [1,91; 3,29]	0,68 [0,41; 1,12] p=0,1266	0,85 [0,68; 1,05] p=0,1288	-9,50% [-21,50%; 2,60%] p=0,1243	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0512
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0843								
ja	76/140 (54,3%)	2,83 [1,91; 4,14]	80/137 (58,4%)	2,86 [1,91; 3,75]	0,85 [0,53; 1,36] p=0,4914	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4909	-4,10% [-15,80%; 7,60%] p=0,4902	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5089
nein	22/55 (40,0%)	NA [4,67; NA]	35/56 (62,5%)	2,83 [1,91; 3,81]	0,40 [0,19; 0,86] p=0,0182	0,64 [0,44; 0,94] p=0,0220	-22,50% [-40,60%; -4,40%] p=0,0150	0,52 [0,30; 0,88] p=0,0155

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5442								
Stadium I	20/39 (51,3%)	3,06 [1,87; NA]	20/36 (55,6%)	3,75 [1,91; 4,73]	0,84 [0,34; 2,09] p=0,7128	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7107	-4,30% [-26,80%; 18,30%] p=0,7106	0,76 [0,41; 1,42] p=0,3905
Stadium II	28/56 (50,0%)	5,78 [1,94; NA]	34/60 (56,7%)	2,83 [1,91; 8,51]	0,77 [0,37; 1,59] p=0,4739	0,88 [0,63; 1,24] p=0,4743	-6,70% [-24,80%; 11,50%] p=0,4711	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3202
Stadium III	10/19 (52,6%)	1,87 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	2,86 [1,08; NA]	0,71 [0,19; 2,61] p=0,6077	0,86 [0,49; 1,51] p=0,6035	-8,50% [-40,30%; 23,30%] p=0,6012	1,33 [0,56; 3,15] p=0,5147
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1103								
anomal	6/11 (54,5%)	3,29 [0,95; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,05; NA]	3,30 [0,64; 17,16] p=0,1569	2,04 [0,75; 5,55] p=0,1597	27,90% [-9,10%; 64,80%] p=0,1394	2,07 [0,58; 7,35] p=0,2600
normal	92/184 (50,0%)	3,88 [2,17; 7,59]	111/178 (62,4%)	2,83 [1,94; 3,38]	0,60 [0,40; 0,92] p=0,0180	0,80 [0,67; 0,96] p=0,0187	-12,40% [-22,50%; -2,20%] p=0,0169	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0197
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0475								
ja	95/184 (51,6%)	3,94 [2,83; 9,66]	104/171 (60,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0818	0,85 [0,71; 1,02] p=0,0818	-9,20% [-19,50%; 1,10%] p=0,0798	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0537
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,04]	11/22 (50,0%)	2,83 [1,84; 4,01]	0,38 [0,08; 1,80] p=0,2201	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2586	-22,70% [-56,30%; 10,90%] p=0,1850	4,40 [1,09; 17,77] p=0,0374

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2672								
anomal	25/51 (49,0%)	4,67 [1,91; NA]	33/55 (60,0%)	1,97 [1,28; 2,86]	0,64 [0,30; 1,38] p=0,2587	0,82 [0,57; 1,16] p=0,2623	-11,00% [-29,80%; 7,90%] p=0,2539	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1480
normal	22/44 (50,0%)	2,86 [1,12; NA]	30/52 (57,7%)	3,75 [2,79; 4,99]	0,73 [0,33; 1,64] p=0,4534	0,87 [0,59; 1,26] p=0,4559	-7,70% [-27,70%; 12,30%] p=0,4501	1,02 [0,59; 1,78] p=0,9308
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4498								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	1,87 [0,99; NA]	9/19 (47,4%)	3,75 [1,05; NA]	1,25 [0,34; 4,64] p=0,7420	1,12 [0,58; 2,15] p=0,7382	5,60% [-27,10%; 38,20%] p=0,7381	1,23 [0,49; 3,13] p=0,6567
Standardrisiko	72/138 (52,2%)	3,68 [1,94; 7,46]	87/147 (59,2%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,75 [0,47; 1,20] p=0,2346	0,88 [0,72; 1,09] p=0,2364	-7,00% [-18,50%; 4,50%] p=0,2328	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2178
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0296								
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	4,67 [2,86; NA]	50/71 (70,4%)	1,94 [1,87; 3,75]	0,40 [0,21; 0,77] p=0,0061	0,69 [0,54; 0,90] p=0,0058	-21,50% [-36,30%; -6,70%] p=0,0044	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0027
ECOG-PS >=1	54/105 (51,4%)	2,86 [1,87; 7,46]	65/122 (53,3%)	2,89 [2,00; 4,01]	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7813	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7811	-1,90% [-14,90%; 11,20%] p=0,7808	1,01 [0,71; 1,46] p=0,9394

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	4,73 [2,92; NA]	92/193 (47,7%)	4,04 [2,86; 8,51]	0,95 [0,64; 1,41] p=0,7950	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7930	-1,30% [-11,30%; 8,60%] p=0,7928	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7846
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4551								
männlich	45/108 (41,7%)	7,20 [2,89; NA]	58/117 (49,6%)	4,14 [2,83; 11,53]	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2354	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2378	-7,90% [-20,90%; 5,10%] p=0,2326	0,85 [0,57; 1,25] p=0,4125
weiblich	45/87 (51,7%)	3,75 [2,86; 12,26]	34/76 (44,7%)	4,04 [2,07; NA]	1,32 [0,71; 2,45] p=0,3747	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3770	7,00% [-8,30%; 22,30%] p=0,3719	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8515
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6448								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,14 [2,86; NA]	44/97 (45,4%)	4,73 [2,89; NA]	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7901	1,04 [0,78; 1,40] p=0,7898	1,90% [-11,80%; 15,50%] p=0,7895	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9760
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	4,01 [2,86; NA]	48/96 (50,0%)	3,06 [2,10; 8,51]	0,81 [0,45; 1,45] p=0,4853	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4860	-5,20% [-19,60%; 9,30%] p=0,4834	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4923
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5280								
weiß	70/151 (46,4%)	4,73 [2,89; NA]	69/143 (48,3%)	3,71 [2,83; 11,53]	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7455	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7450	-1,90% [-13,30%; 9,50%] p=0,7450	0,91 [0,65; 1,26] p=0,5556

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	13/30 (43,3%)	13,77 [2,86; NA]	13/34 (38,2%)	8,21 [2,86; NA]	1,24 [0,45; 3,36] p=0,6810	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6784	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6785	1,05 [0,49; 2,27] p=0,8936
andere	7/14 (50,0%)	0,99 [0,92; NA]	10/16 (62,5%)	2,40 [0,99; NA]	0,60 [0,14; 2,58] p=0,4980	0,80 [0,42; 1,53] p=0,4990	-12,50% [-47,80%; 22,80%] p=0,4881	1,57 [0,59; 4,17] p=0,3639
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9146								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	4,14 [2,83; 13,77]	36/74 (48,6%)	4,04 [2,23; NA]	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9758	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9758	-0,30% [-17,10%; 16,60%] p=0,9758	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6575
>65 kg bis 85 kg	45/96 (46,9%)	3,75 [2,86; NA]	36/74 (48,6%)	2,89 [1,97; 8,51]	0,93 [0,51; 1,71] p=0,8190	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8181	-1,80% [-16,90%; 13,40%] p=0,8184	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6306
>85 kg	15/37 (40,5%)	NA [1,94; NA]	20/45 (44,4%)	11,53 [2,89; NA]	0,85 [0,35; 2,06] p=0,7237	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7233	-3,90% [-25,40%; 17,60%] p=0,7216	1,02 [0,52; 2,00] p=0,9537
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6622								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	NA [3,75; NA]	17/43 (39,5%)	NA [2,10; NA]	1,04 [0,45; 2,42] p=0,9317	1,02 [0,62; 1,70] p=0,9314	0,90% [-19,40%; 21,10%] p=0,9313	0,87 [0,45; 1,68] p=0,6759
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	4,14 [2,83; NA]	37/80 (46,3%)	4,99 [2,89; NA]	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8500	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8496	-1,50% [-17,10%; 14,10%] p=0,8495	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6246

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	2,79 [1,94; 9,27]	38/70 (54,3%)	2,23 [1,22; 3,84]	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7305	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7296	-2,90% [-19,30%; 13,50%] p=0,7294	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3946
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4916								
Liste A	69/147 (46,9%)	4,73 [2,86; 13,77]	68/146 (46,6%)	4,01 [2,86; NA]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9504	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9503	0,40% [-11,10%; 11,80%] p=0,9503	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9498
Liste B	21/48 (43,8%)	4,14 [2,00; NA]	24/47 (51,1%)	4,04 [1,91; NA]	0,74 [0,33; 1,67] p=0,4777	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4766	-7,30% [-27,30%; 12,70%] p=0,4742	0,79 [0,44; 1,41] p=0,4226
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8028								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,32 [2,14; 13,77]	30/62 (48,4%)	2,83 [1,91; NA]	0,98 [0,49; 1,94] p=0,9490	0,99 [0,69; 1,41] p=0,9488	-0,60% [-17,70%; 16,60%] p=0,9488	0,98 [0,59; 1,61] p=0,9271
>=60 ml/min	57/126 (45,2%)	7,39 [3,06; NA]	62/131 (47,3%)	4,73 [2,89; NA]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7374	0,96 [0,73; 1,24] p=0,7371	-2,10% [-14,30%; 10,10%] p=0,7368	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5813
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5055								
ja	66/140 (47,1%)	3,75 [2,14; 13,77]	70/137 (51,1%)	2,92 [2,23; 4,73]	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5114	0,92 [0,73; 1,17] p=0,5109	-4,00% [-15,70%; 7,80%] p=0,5103	0,89 [0,63; 1,24] p=0,4761
nein	24/55 (43,6%)	12,26 [3,32; NA]	22/56 (39,3%)	NA [2,89; NA]	1,20 [0,56; 2,55] p=0,6433	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6421	4,40% [-14,00%; 22,70%] p=0,6415	1,08 [0,61; 1,94] p=0,7816

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6120								
Stadium I	19/39 (48,7%)	4,01 [1,94; NA]	15/36 (41,7%)	4,73 [1,94; NA]	1,33 [0,53; 3,31] p=0,5427	1,17 [0,71; 1,93] p=0,5424	7,10% [-15,40%; 29,50%] p=0,5387	0,97 [0,49; 1,91] p=0,9318
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,32; NA]	28/60 (46,7%)	8,21 [2,83; NA]	0,80 [0,38; 1,66] p=0,5458	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5456	-5,60% [-23,60%; 12,40%] p=0,5432	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2312
Stadium III	9/19 (47,4%)	2,14 [0,99; NA]	10/18 (55,6%)	2,83 [1,91; NA]	0,72 [0,20; 2,63] p=0,6233	0,85 [0,46; 1,60] p=0,6192	-8,20% [-40,30%; 23,90%] p=0,6172	1,22 [0,49; 3,00] p=0,6679
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2077								
anomal	7/11 (63,6%)	1,89 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,08; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	2,00 [0,67; 5,99] p=0,2151
normal	83/184 (45,1%)	6,54 [3,06; NA]	86/178 (48,3%)	4,04 [2,86; 8,51]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5416	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5411	-3,20% [-13,50%; 7,10%] p=0,5409	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4628
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9980								
ja	88/184 (47,8%)	4,14 [2,92; NA]	84/171 (49,1%)	4,14 [2,83; 11,53]	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8073	0,97 [0,79; 1,21] p=0,8069	-1,30% [-11,70%; 9,10%] p=0,8070	0,94 [0,70; 1,27] p=0,6988
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,12; 12,26]	8/22 (36,4%)	2,89 [1,94; 4,99]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,38 [0,04; 3,17] p=0,3672

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4029								
anomal	19/51 (37,3%)	NA [1,97; NA]	29/55 (52,7%)	2,83 [1,94; 11,53]	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1115	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1178	-15,50% [-34,20%; 3,20%] p=0,1051	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1849
normal	18/44 (40,9%)	13,77 [2,86; NA]	23/52 (44,2%)	4,99 [2,83; NA]	0,87 [0,39; 1,97] p=0,7443	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7438	-3,30% [-23,20%; 16,50%] p=0,7427	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8224
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8769								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,71 [1,91; NA]	9/19 (47,4%)	2,23 [1,45; NA]	1,25 [0,34; 4,64] p=0,7420	1,12 [0,58; 2,15] p=0,7382	5,60% [-27,10%; 38,20%] p=0,7381	0,96 [0,38; 2,45] p=0,9410
Standardrisiko	64/138 (46,4%)	4,73 [2,86; NA]	72/147 (49,0%)	4,14 [2,86; 8,51]	0,90 [0,57; 1,44] p=0,6608	0,95 [0,74; 1,21] p=0,6606	-2,60% [-14,20%; 9,00%] p=0,6601	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5934
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7885								
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	13,77 [3,75; NA]	30/71 (42,3%)	NA [2,89; NA]	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9968	1,00 [0,69; 1,44] p=0,9968	0,00% [-15,40%; 15,30%] p=0,9968	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7638
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	2,92 [2,00; 7,82]	62/122 (50,8%)	2,92 [2,76; 6,34]	0,95 [0,56; 1,60] p=0,8460	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8458	-1,30% [-14,30%; 11,70%] p=0,8456	1,02 [0,70; 1,47] p=0,9257

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

EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung >= Schwellenwert 15 PunkteAnhang 4-I Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verbesserung*>= *Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	16,76 [9,30; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,34; NA]	1,25 [0,82; 1,93] p=0,3014	1,16 [0,88; 1,53] p=0,3004	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2992	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4988
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4579								
männlich	39/108 (36,1%)	16,76 [4,63; NA]	40/117 (34,2%)	NA [7,56; NA]	1,09 [0,63; 1,88] p=0,7632	1,06 [0,74; 1,51] p=0,7626	1,90% [-10,60%; 14,40%] p=0,7628	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8692
weiblich	31/87 (35,6%)	13,57 [6,90; NA]	20/76 (26,3%)	NA [13,47; NA]	1,55 [0,79; 3,04] p=0,2020	1,35 [0,85; 2,17] p=0,2067	9,30% [-4,80%; 23,40%] p=0,1958	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3211
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3359								
<65 Jahre	39/108 (36,1%)	16,76 [9,20; NA]	32/97 (33,0%)	NA [5,52; NA]	1,15 [0,65; 2,04] p=0,6399	1,09 [0,75; 1,60] p=0,6398	3,10% [-9,90%; 16,10%] p=0,6385	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8785
>=65 Jahre	31/87 (35,6%)	13,21 [3,71; NA]	28/96 (29,2%)	NA [9,72; NA]	1,34 [0,72; 2,50] p=0,3514	1,22 [0,80; 1,86] p=0,3509	6,50% [-7,10%; 20,00%] p=0,3501	1,35 [0,81; 2,25] p=0,2550

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6399								
weiß	58/151 (38,4%)	16,76 [6,90; NA]	44/143 (30,8%)	NA [11,30; NA]	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1696	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1718	7,60% [-3,20%; 18,50%] p=0,1669	1,22 [0,82; 1,81] p=0,3198
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	9/34 (26,5%)	NA [1,94; NA]	0,84 [0,27; 2,64] p=0,7741	0,88 [0,37; 2,08] p=0,7730	-3,10% [-24,30%; 18,10%] p=0,7717	0,74 [0,28; 2,00] p=0,5555
andere	5/14 (35,7%)	1,94 [0,95; NA]	7/16 (43,8%)	2,86 [0,99; NA]	0,71 [0,16; 3,12] p=0,6594	0,82 [0,33; 2,00] p=0,6570	-8,00% [-43,00%; 26,90%] p=0,6522	1,30 [0,41; 4,13] p=0,6498
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0909								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [13,21; NA]	27/74 (36,5%)	13,47 [3,75; NA]	0,66 [0,32; 1,37] p=0,2620	0,75 [0,45; 1,24] p=0,2669	-9,10% [-24,70%; 6,50%] p=0,2549	0,67 [0,36; 1,23] p=0,1914
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	NA [4,63; NA]	17/74 (23,0%)	NA [11,34; NA]	2,01 [1,02; 3,98] p=0,0432	1,63 [1,00; 2,67] p=0,0503	14,50% [0,90%; 28,20%] p=0,0366	1,74 [0,98; 3,10] p=0,0606
>85 kg	17/37 (45,9%)	3,81 [1,94; NA]	16/45 (35,6%)	NA [1,97; NA]	1,54 [0,63; 3,75] p=0,3427	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3396	10,40% [-10,90%; 31,70%] p=0,3389	1,27 [0,64; 2,52] p=0,4903
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7474								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [3,81; NA]	17/43 (39,5%)	NA [2,79; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7436	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7422	-3,40% [-23,40%; 16,70%] p=0,7423	0,92 [0,47; 1,80] p=0,8026

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	NA [3,71; NA]	24/80 (30,0%)	NA [11,34; NA]	1,36 [0,70; 2,65] p=0,3664	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3663	6,80% [-7,90%; 21,60%] p=0,3642	1,29 [0,75; 2,23] p=0,3560
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	25/72 (34,7%)	16,76 [3,75; NA]	19/70 (27,1%)	NA [7,56; NA]	1,43 [0,70; 2,92] p=0,3305	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3320	7,60% [-7,60%; 22,70%] p=0,3267	1,05 [0,57; 1,93] p=0,8685
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5646								
Liste A	45/147 (30,6%)	NA [13,21; NA]	41/146 (28,1%)	NA [11,34; NA]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,6350	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6347	2,50% [-7,90%; 13,00%] p=0,6343	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8088
Liste B	25/48 (52,1%)	4,63 [1,94; NA]	19/47 (40,4%)	11,30 [3,06; NA]	1,60 [0,71; 3,61] p=0,2571	1,29 [0,83; 2,00] p=0,2596	11,70% [-8,30%; 31,60%] p=0,2512	1,27 [0,70; 2,32] p=0,4368
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8836								
<60 ml/min	22/69 (31,9%)	NA [2,86; NA]	19/62 (30,6%)	13,47 [7,56; NA]	1,06 [0,51; 2,22] p=0,8791	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8787	1,20% [-14,70%; 17,10%] p=0,8786	1,08 [0,58; 1,99] p=0,8148
>=60 ml/min	48/126 (38,1%)	16,76 [9,20; NA]	41/131 (31,3%)	NA [11,30; NA]	1,35 [0,81; 2,26] p=0,2532	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2537	6,80% [-4,80%; 18,40%] p=0,2514	1,15 [0,76; 1,74] p=0,5183
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9595								
ja	52/140 (37,1%)	13,57 [5,36; NA]	42/137 (30,7%)	NA [7,56; NA]	1,34 [0,81; 2,20] p=0,2552	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2564	6,50% [-4,60%; 17,60%] p=0,2530	1,13 [0,75; 1,69] p=0,5660

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	18/55 (32,7%)	NA [5,85; NA]	18/56 (32,1%)	NA [11,30; NA]	1,03 [0,46; 2,27] p=0,9478	1,02 [0,59; 1,74] p=0,9476	0,60% [-16,80%; 18,00%] p=0,9476	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7733
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7083								
Stadium I	16/39 (41,0%)	NA [1,94; NA]	14/36 (38,9%)	11,30 [1,91; NA]	1,09 [0,43; 2,76] p=0,8513	1,05 [0,60; 1,84] p=0,8505	2,10% [-20,00%; 24,30%] p=0,8502	0,93 [0,45; 1,91] p=0,8431
Stadium II	21/56 (37,5%)	NA [4,63; NA]	21/60 (35,0%)	NA [7,56; NA]	1,11 [0,52; 2,38] p=0,7804	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7795	2,50% [-15,00%; 20,00%] p=0,7795	0,94 [0,52; 1,73] p=0,8553
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	4/18 (22,2%)	NA [9,72; NA]	1,25 [0,28; 5,65] p=0,7748	1,18 [0,38; 3,73] p=0,7724	4,10% [-23,50%; 31,70%] p=0,7712	1,73 [0,46; 6,46] p=0,4158
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5170								
anomal	5/11 (45,5%)	16,76 [0,95; 16,76]	4/15 (26,7%)	NA [1,87; NA]	2,29 [0,44; 11,92] p=0,3293	1,71 [0,59; 4,92] p=0,3240	18,80% [-18,20%; 55,80%] p=0,3192	1,46 [0,36; 5,88] p=0,5989
normal	65/184 (35,3%)	NA [9,30; NA]	56/178 (31,5%)	NA [11,34; NA]	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4364	1,12 [0,84; 1,50] p=0,4366	3,90% [-5,80%; 13,60%] p=0,4351	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6266
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9811								
ja	70/184 (38,0%)	16,76 [9,20; NA]	55/171 (32,2%)	NA [11,34; NA]	1,29 [0,84; 2,01] p=0,2471	1,18 [0,89; 1,57] p=0,2487	5,90% [-4,00%; 15,80%] p=0,2449	1,16 [0,82; 1,65] p=0,4065

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/22 (22,7%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,70% [-40,20%; -5,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] p=0,9956
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3008								
anomal	15/51 (29,4%)	16,76 [16,76; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,57; 3,20] p=0,5024	1,24 [0,66; 2,35] p=0,5015	5,80% [-11,00%; 22,60%] p=0,5006	1,33 [0,63; 2,79] p=0,4571
normal	15/44 (34,1%)	NA [2,83; NA]	20/52 (38,5%)	11,34 [2,89; NA]	0,83 [0,36; 1,91] p=0,6592	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6590	-4,40% [-23,60%; 14,90%] p=0,6565	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3645
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3618								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,83; NA]	6/19 (31,6%)	11,30 [1,87; 11,30]	0,90 [0,22; 3,75] p=0,8895	0,93 [0,35; 2,51] p=0,8881	-2,20% [-32,30%; 27,90%] p=0,8878	0,58 [0,17; 1,97] p=0,3807
Standardrisiko	49/138 (35,5%)	16,76 [9,30; NA]	47/147 (32,0%)	NA [11,34; NA]	1,17 [0,72; 1,92] p=0,5288	1,11 [0,80; 1,54] p=0,5282	3,50% [-7,40%; 14,50%] p=0,5281	1,10 [0,74; 1,65] p=0,6269
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5495								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	13,57 [3,81; NA]	23/71 (32,4%)	NA [11,30; NA]	1,46 [0,76; 2,79] p=0,2575	1,27 [0,84; 1,93] p=0,2629	8,70% [-6,20%; 23,60%] p=0,2513	1,24 [0,74; 2,09] p=0,4194
ECOG-PS >=1	33/105 (31,4%)	16,76 [13,21; NA]	37/122 (30,3%)	13,47 [9,72; NA]	1,05 [0,60; 1,85] p=0,8582	1,04 [0,70; 1,53] p=0,8578	1,10% [-11,00%; 13,20%] p=0,8580	1,00 [0,62; 1,60] p=1,0000

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/195 (27,2%)	NA [NA; NA]	59/193 (30,6%)	17,35 [11,11; NA]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4529	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4526	-3,50% [-12,50%; 5,50%] p=0,4510	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3452
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9364								
männlich	31/108 (28,7%)	NA [14,98; NA]	38/117 (32,5%)	17,35 [8,44; NA]	0,84 [0,47; 1,48] p=0,5404	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5406	-3,80% [-15,80%; 8,30%] p=0,5386	0,83 [0,51; 1,33] p=0,4326
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	21/76 (27,6%)	NA [11,04; NA]	0,89 [0,44; 1,78] p=0,7356	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7347	-2,30% [-15,90%; 11,20%] p=0,7352	0,84 [0,46; 1,53] p=0,5743
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2316								
<65 Jahre	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	36/97 (37,1%)	11,11 [6,44; NA]	0,68 [0,38; 1,23] p=0,2011	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2015	-8,40% [-21,30%; 4,40%] p=0,1997	0,67 [0,41; 1,08] p=0,1014
>=65 Jahre	22/87 (25,3%)	NA [14,98; NA]	23/96 (24,0%)	17,35 [17,35; NA]	1,07 [0,55; 2,11] p=0,8353	1,05 [0,64; 1,75] p=0,8348	1,30% [-11,20%; 13,80%] p=0,8350	1,08 [0,60; 1,95] p=0,7893
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7125								
weiß	42/151 (27,8%)	NA [NA; NA]	43/143 (30,1%)	NA [11,04; NA]	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6704	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6699	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6699	0,84 [0,55; 1,28] p=0,4101

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [5,58; NA]	8/34 (23,5%)	17,35 [6,44; 17,35]	1,18 [0,38; 3,67] p=0,7741	1,13 [0,48; 2,65] p=0,7724	3,10% [-18,20%; 24,40%] p=0,7728	1,05 [0,39; 2,84] p=0,9153
andere	3/14 (21,4%)	7,42 [1,91; NA]	8/16 (50,0%)	2,89 [1,02; NA]	0,27 [0,06; 1,36] p=0,1112	0,43 [0,14; 1,31] p=0,1368	-28,60% [-61,20%; 4,00%] p=0,0858	0,51 [0,13; 1,99] p=0,3311
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9398								
<=65 kg	17/62 (27,4%)	NA [NA; NA]	22/74 (29,7%)	17,35 [11,04; NA]	0,89 [0,42; 1,89] p=0,7675	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7671	-2,30% [-17,50%; 12,90%] p=0,7661	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7573
>65 kg bis 85 kg	25/96 (26,0%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [8,38; NA]	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8855	0,96 [0,58; 1,59] p=0,8851	-1,00% [-14,40%; 12,40%] p=0,8854	0,87 [0,48; 1,56] p=0,6383
>85 kg	11/37 (29,7%)	NA [5,58; NA]	17/45 (37,8%)	8,44 [3,98; NA]	0,70 [0,28; 1,76] p=0,4472	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4498	-8,00% [-28,50%; 12,40%] p=0,4401	0,70 [0,33; 1,51] p=0,3665
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9816								
Mayo-Stadium I	14/47 (29,8%)	NA [NA; NA]	15/43 (34,9%)	NA [8,38; NA]	0,79 [0,33; 1,92] p=0,6073	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6056	-5,10% [-24,40%; 14,20%] p=0,6054	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5714
Mayo-Stadium II	19/76 (25,0%)	NA [NA; NA]	23/80 (28,7%)	NA [12,85; NA]	0,83 [0,41; 1,68] p=0,5988	0,87 [0,52; 1,46] p=0,5985	-3,70% [-17,60%; 10,10%] p=0,5969	0,86 [0,47; 1,59] p=0,6400

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	20/72 (27,8%)	NA [14,98; NA]	21/70 (30,0%)	11,11 [4,17; NA]	0,90 [0,43; 1,85] p=0,7710	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7702	-2,20% [-17,10%; 12,70%] p=0,7702	0,78 [0,42; 1,44] p=0,4193
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6315								
Liste A	40/147 (27,2%)	NA [NA; NA]	42/146 (28,8%)	17,35 [11,11; NA]	0,93 [0,56; 1,54] p=0,7671	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7668	-1,60% [-11,80%; 8,70%] p=0,7667	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5220
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	17/47 (36,2%)	NA [4,17; NA]	0,66 [0,27; 1,57] p=0,3433	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3444	-9,10% [-27,70%; 9,50%] p=0,3388	0,73 [0,35; 1,50] p=0,3889
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5221								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	NA [5,58; NA]	18/62 (29,0%)	NA [3,88; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9953	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9953	0,00% [-15,60%; 15,50%] p=0,9953	1,00 [0,53; 1,90] p=0,9953
>=60 ml/min	33/126 (26,2%)	NA [NA; NA]	41/131 (31,3%)	17,35 [11,04; NA]	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3670	0,84 [0,57; 1,23] p=0,3678	-5,10% [-16,20%; 5,90%] p=0,3648	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2304
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5584								
ja	38/140 (27,1%)	NA [14,98; NA]	43/137 (31,4%)	12,85 [6,50; NA]	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4384	0,86 [0,60; 1,25] p=0,4383	-4,20% [-15,00%; 6,50%] p=0,4372	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2121
nein	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	17,35 [8,61; NA]	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8793	0,95 [0,53; 1,74] p=0,8788	-1,30% [-18,00%; 15,40%] p=0,8788	0,99 [0,49; 2,00] p=0,9772

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9090								
Stadium I	11/39 (28,2%)	NA [5,58; NA]	10/36 (27,8%)	NA [6,50; NA]	1,02 [0,37; 2,80] p=0,9674	1,01 [0,49; 2,10] p=0,9672	0,40% [-19,90%; 20,80%] p=0,9671	0,90 [0,38; 2,11] p=0,8001
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [4,76; NA]	20/60 (33,3%)	NA [3,88; NA]	1,03 [0,47; 2,22] p=0,9462	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9459	0,60% [-16,60%; 17,80%] p=0,9459	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9283
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [2,23; NA]	5/18 (27,8%)	NA [2,83; NA]	0,93 [0,22; 3,96] p=0,9214	0,95 [0,33; 2,73] p=0,9203	-1,50% [-30,10%; 27,20%] p=0,9203	1,31 [0,37; 4,58] p=0,6768
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9530								
anomal	7/11 (63,6%)	2,37 [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	2,07 [1,02; 8,61]	0,88 [0,17; 4,47] p=0,8750	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8734	-3,00% [-40,10%; 34,10%] p=0,8728	0,79 [0,29; 2,11] p=0,6328
normal	46/184 (25,0%)	NA [NA; NA]	49/178 (27,5%)	NA [12,85; NA]	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5852	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5849	-2,50% [-11,60%; 6,50%] p=0,5847	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4674
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9833								
ja	53/184 (28,8%)	NA [NA; NA]	56/171 (32,7%)	17,35 [11,04; NA]	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4215	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4211	-3,90% [-13,60%; 5,70%] p=0,4210	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3526
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623	NA [NA; NA] p=0,9967

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1268								
anomal	17/51 (33,3%)	NA [3,75; NA]	16/55 (29,1%)	12,85 [8,61; NA]	1,22 [0,54; 2,78] p=0,6390	1,15 [0,65; 2,02] p=0,6376	4,20% [-13,40%; 21,90%] p=0,6375	1,11 [0,56; 2,21] p=0,7583
normal	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,79; 17,35]	0,51 [0,21; 1,26] p=0,1441	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1535	-13,80% [-31,80%; 4,20%] p=0,1330	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1114
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0207								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	6,44 [1,05; NA]	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0135	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0506	-36,20% [-61,10%; -11,40%] p=0,0043	0,08 [0,01; 0,69] p=0,0212
Standardrisiko	39/138 (28,3%)	NA [14,98; NA]	44/147 (29,9%)	17,35 [11,11; NA]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7567	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7565	-1,70% [-12,20%; 8,90%] p=0,7561	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6777
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0418								
ECOG-PS 0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,72; 3,02] p=0,2893	1,33 [0,78; 2,27] p=0,2940	7,50% [-6,10%; 21,00%] p=0,2809	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3221
ECOG-PS >=1	26/105 (24,8%)	NA [14,98; NA]	43/122 (35,2%)	12,85 [3,98; NA]	0,60 [0,34; 1,08] p=0,0876	0,70 [0,47; 1,06] p=0,0923	-10,50% [-22,30%; 1,30%] p=0,0825	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0529

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	9,33 [5,55; 13,14]	80/193 (41,5%)	8,44 [4,60; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5350	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5367	3,10% [-6,80%; 13,10%] p=0,5367	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0055								
männlich	51/108 (47,2%)	7,39 [4,63; 15,87]	41/117 (35,0%)	11,79 [8,38; NA]	1,66 [0,97; 2,83] p=0,0640	1,35 [0,98; 1,85] p=0,0653	12,20% [-0,60%; 25,00%] p=0,0618	1,35 [0,89; 2,03] p=0,1571
weiblich	36/87 (41,4%)	11,40 [5,52; NA]	39/76 (51,3%)	3,32 [1,91; 6,70]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2056	0,81 [0,58; 1,12] p=0,2045	-9,90% [-25,20%; 5,30%] p=0,2024	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0135
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7943								
<65 Jahre	50/108 (46,3%)	11,30 [5,55; 15,87]	39/97 (40,2%)	8,44 [2,86; NA]	1,28 [0,74; 2,23] p=0,3809	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3824	6,10% [-7,50%; 19,60%] p=0,3784	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6152
>=65 Jahre	37/87 (42,5%)	5,65 [4,60; NA]	41/96 (42,7%)	9,30 [3,78; 16,59]	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9805	1,00 [0,71; 1,39] p=0,9804	-0,20% [-14,50%; 14,20%] p=0,9804	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9686
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9413								
weiß	69/151 (45,7%)	9,33 [5,52; 20,47]	58/143 (40,6%)	8,44 [4,60; NA]	1,23 [0,78; 1,96] p=0,3751	1,13 [0,86; 1,47] p=0,3757	5,10% [-6,20%; 16,40%] p=0,3734	0,94 [0,67; 1,34] p=0,7508

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	15/30 (50,0%)	9,30 [1,87; NA]	17/34 (50,0%)	3,06 [1,91; NA]	1,00 [0,38; 2,67] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,63] p=1,0000	0,00% [-24,50%; 24,50%] p=1,0000	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6207
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,95; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,86; NA]	0,60 [0,11; 3,15] p=0,5507	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5505	-9,80% [-41,10%; 21,40%] p=0,5382	1,05 [0,25; 4,40] p=0,9457
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4042								
<=65 kg	25/62 (40,3%)	11,40 [4,63; NA]	34/74 (45,9%)	6,70 [1,97; 16,59]	0,80 [0,40; 1,57] p=0,5114	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5127	-5,60% [-22,30%; 11,10%] p=0,5086	0,77 [0,46; 1,29] p=0,3173
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	12,91 [5,49; 20,47]	24/74 (32,4%)	NA [4,76; NA]	1,49 [0,79; 2,80] p=0,2193	1,28 [0,86; 1,93] p=0,2255	9,20% [-5,30%; 23,80%] p=0,2128	1,21 [0,73; 2,02] p=0,4625
>85 kg	22/37 (59,5%)	5,65 [2,99; 9,49]	22/45 (48,9%)	3,84 [1,94; NA]	1,53 [0,64; 3,69] p=0,3424	1,22 [0,81; 1,81] p=0,3375	10,60% [-11,00%; 32,10%] p=0,3359	0,92 [0,50; 1,67] p=0,7778
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9180								
Mayo-Stadium I	25/47 (53,2%)	9,49 [2,23; 15,87]	24/43 (55,8%)	4,67 [2,83; 9,30]	0,90 [0,39; 2,06] p=0,8040	0,95 [0,65; 1,39] p=0,8028	-2,60% [-23,20%; 18,00%] p=0,8028	0,81 [0,46; 1,44] p=0,4754
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	7,66 [4,67; NA]	33/80 (41,3%)	11,79 [2,89; NA]	1,15 [0,61; 2,17] p=0,6611	1,08 [0,76; 1,56] p=0,6601	3,50% [-12,00%; 19,00%] p=0,6600	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9966

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	11,30 [5,55; NA]	23/70 (32,9%)	11,27 [2,89; NA]	1,30 [0,65; 2,59] p=0,4554	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4556	6,00% [-9,70%; 21,80%] p=0,4527	0,94 [0,53; 1,64] p=0,8153
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4861								
Liste A	62/147 (42,2%)	11,30 [5,65; NA]	57/146 (39,0%)	9,30 [4,60; NA]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5854	1,08 [0,82; 1,43] p=0,5851	3,10% [-8,10%; 14,40%] p=0,5845	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5138
Liste B	25/48 (52,1%)	4,63 [2,79; NA]	23/47 (48,9%)	8,44 [2,76; NA]	1,13 [0,51; 2,54] p=0,7603	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7593	3,10% [-17,00%; 23,20%] p=0,7589	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6831
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0687								
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	20,47 [5,49; NA]	28/62 (45,2%)	6,70 [2,07; 16,59]	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1673	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1682	-11,80% [-28,50%; 4,80%] p=0,1638	0,61 [0,35; 1,07] p=0,0860
>=60 ml/min	64/126 (50,8%)	9,27 [4,70; 11,40]	52/131 (39,7%)	11,27 [4,63; NA]	1,57 [0,96; 2,57] p=0,0744	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0758	11,10% [-1,00%; 23,20%] p=0,0722	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5089
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7225								
ja	59/140 (42,1%)	9,33 [5,55; NA]	50/137 (36,5%)	11,27 [3,84; NA]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3370	1,16 [0,86; 1,55] p=0,3376	5,60% [-5,80%; 17,10%] p=0,3352	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9710
nein	28/55 (50,9%)	7,39 [3,75; 15,87]	30/56 (53,6%)	7,46 [2,89; 11,79]	0,90 [0,43; 1,89] p=0,7799	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7790	-2,70% [-21,20%; 15,90%] p=0,7788	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4889

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8796								
Stadium I	20/39 (51,3%)	7,66 [4,63; NA]	17/36 (47,2%)	3,06 [1,08; NA]	1,18 [0,47; 2,91] p=0,7271	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7260	4,10% [-18,60%; 26,70%] p=0,7251	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4477
Stadium II	32/56 (57,1%)	4,73 [2,23; 13,14]	31/60 (51,7%)	3,32 [1,94; NA]	1,25 [0,60; 2,60] p=0,5558	1,11 [0,79; 1,54] p=0,5540	5,50% [-12,60%; 23,60%] p=0,5533	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7149
Stadium III	8/19 (42,1%)	6,50 [1,05; NA]	13/18 (72,2%)	3,78 [1,08; 9,72]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,73 [0,30; 1,78] p=0,4944
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2305								
anomal	4/11 (36,4%)	20,47 [0,95; 20,47]	7/15 (46,7%)	11,27 [1,84; 11,27]	0,65 [0,13; 3,21] p=0,6064	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6070	-10,30% [-48,30%; 27,70%] p=0,5953	0,40 [0,10; 1,66] p=0,2087
normal	83/184 (45,1%)	9,27 [5,36; 12,91]	73/178 (41,0%)	8,44 [4,60; NA]	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4319	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4321	4,10% [-6,10%; 14,30%] p=0,4308	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9649
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9785								
ja	87/184 (47,3%)	9,30 [5,52; 13,14]	76/171 (44,4%)	8,44 [3,84; 16,59]	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5924	1,06 [0,85; 1,33] p=0,5924	2,80% [-7,50%; 13,20%] p=0,5916	0,94 [0,69; 1,28] p=0,7078
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9963

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0394								
anomal	30/51 (58,8%)	5,62 [2,99; 9,36]	20/55 (36,4%)	NA [2,76; NA]	2,50 [1,14; 5,47] p=0,0213	1,62 [1,06; 2,46] p=0,0242	22,50% [3,90%; 41,00%] p=0,0176	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1885
normal	17/44 (38,6%)	13,14 [3,75; NA]	26/52 (50,0%)	3,75 [1,91; 16,59]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2671	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2730	-11,40% [-31,20%; 8,40%] p=0,2604	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1046
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2294								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	11,40 [2,79; NA]	9/19 (47,4%)	3,84 [1,05; 11,27]	0,99 [0,27; 3,66] p=0,9854	0,99 [0,50; 1,99] p=0,9852	-0,30% [-33,00%; 32,40%] p=0,9852	0,50 [0,18; 1,36] p=0,1731
Standardrisiko	65/138 (47,1%)	9,27 [4,67; 12,91]	62/147 (42,2%)	7,46 [3,75; NA]	1,22 [0,77; 1,95] p=0,4040	1,12 [0,86; 1,45] p=0,4034	4,90% [-6,60%; 16,50%] p=0,4028	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9312
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0319								
ECOG-PS 0	49/90 (54,4%)	4,70 [2,79; 12,91]	28/71 (39,4%)	11,27 [4,67; NA]	1,83 [0,98; 3,45] p=0,0592	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0667	15,00% [-0,30%; 30,30%] p=0,0551	1,37 [0,86; 2,19] p=0,1809
ECOG-PS >=1	38/105 (36,2%)	11,40 [7,39; 20,47]	52/122 (42,6%)	8,38 [2,89; NA]	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3243	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3267	-6,40% [-19,10%; 6,30%] p=0,3211	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0570

EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems Verschlechterung*
>= *Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	73/195 (37,4%)	12,26 [7,75; NA]	87/193 (45,1%)	8,21 [4,73; 11,53]	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1287	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1290	-7,60% [-17,40%; 2,20%] p=0,1265	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0328
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4534								
männlich	40/108 (37,0%)	11,11 [7,49; NA]	50/117 (42,7%)	9,27 [4,73; NA]	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3845	0,87 [0,63; 1,20] p=0,3855	-5,70% [-18,50%; 7,10%] p=0,3821	0,81 [0,54; 1,23] p=0,3243
weiblich	33/87 (37,9%)	12,26 [5,78; NA]	37/76 (48,7%)	6,70 [3,75; 9,69]	0,64 [0,34; 1,20] p=0,1678	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1674	-10,80% [-25,90%; 4,40%] p=0,1648	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0390
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1282								
<65 Jahre	46/108 (42,6%)	9,40 [4,67; NA]	39/97 (40,2%)	9,17 [4,34; NA]	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7298	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7295	2,40% [-11,10%; 15,90%] p=0,7289	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7226
>=65 Jahre	27/87 (31,0%)	12,26 [7,82; NA]	48/96 (50,0%)	8,21 [3,09; 11,56]	0,45 [0,25; 0,82] p=0,0094	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0119	-19,00% [-32,90%; -5,00%] p=0,0077	0,54 [0,34; 0,87] p=0,0108

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2249								
weiß	56/151 (37,1%)	12,26 [8,41; NA]	65/143 (45,5%)	9,17 [4,73; 11,56]	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1457	0,82 [0,62; 1,07] p=0,1464	-8,40% [-19,60%; 2,90%] p=0,1439	0,69 [0,48; 0,99] p=0,0416
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [1,91; NA]	19/34 (55,9%)	2,86 [1,91; 8,21]	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3202	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3251	-12,50% [-36,90%; 11,80%] p=0,3125	0,66 [0,32; 1,34] p=0,2476
andere	4/14 (28,6%)	4,67 [1,05; NA]	3/16 (18,8%)	NA [1,84; NA]	1,73 [0,31; 9,57] p=0,5327	1,52 [0,41; 5,67] p=0,5298	9,80% [-20,60%; 40,20%] p=0,5269	2,46 [0,55; 11,08] p=0,2406
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1978								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	12,26 [5,78; NA]	37/74 (50,0%)	4,99 [2,83; 9,17]	0,59 [0,30; 1,17] p=0,1326	0,74 [0,50; 1,10] p=0,1398	-12,90% [-29,50%; 3,70%] p=0,1268	0,58 [0,34; 0,98] p=0,0426
>65 kg bis 85 kg	40/96 (41,7%)	9,13 [5,55; NA]	29/74 (39,2%)	11,56 [4,73; NA]	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7450	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7451	2,50% [-12,40%; 17,30%] p=0,7439	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9977
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [7,49; NA]	21/45 (46,7%)	11,07 [2,86; 13,86]	0,42 [0,17; 1,07] p=0,0697	0,58 [0,31; 1,07] p=0,0816	-19,60% [-40,10%; 0,80%] p=0,0595	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0631
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5649								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	NA [4,67; NA]	21/43 (48,8%)	11,53 [2,40; NA]	0,71 [0,31; 1,64] p=0,4250	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4232	-8,40% [-28,90%; 12,10%] p=0,4212	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2035

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	26/76 (34,2%)	12,26 [7,75; NA]	31/80 (38,8%)	11,56 [6,74; NA]	0,82 [0,43; 1,58] p=0,5574	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5572	-4,50% [-19,60%; 10,60%] p=0,5555	0,87 [0,52; 1,47] p=0,6004
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	8,41 [4,67; NA]	35/70 (50,0%)	3,91 [2,23; 8,21]	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1843	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1860	-11,10% [-27,40%; 5,10%] p=0,1801	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0407
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit ALAmyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5175								
Liste A	57/147 (38,8%)	9,40 [7,49; NA]	65/146 (44,5%)	9,17 [4,73; 11,56]	0,79 [0,50; 1,26] p=0,3194	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3197	-5,70% [-17,00%; 5,50%] p=0,3178	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1373
Liste B	16/48 (33,3%)	NA [7,33; NA]	22/47 (46,8%)	8,21 [1,91; NA]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1824	0,71 [0,43; 1,18] p=0,1858	-13,50% [-33,00%; 6,10%] p=0,1762	0,60 [0,31; 1,14] p=0,1179
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6985								
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	12,26 [5,68; NA]	28/62 (45,2%)	9,17 [3,75; 13,86]	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1673	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1682	-11,80% [-28,50%; 4,80%] p=0,1638	0,65 [0,37; 1,13] p=0,1232
>=60 ml/min	50/126 (39,7%)	11,11 [7,49; NA]	59/131 (45,0%)	8,21 [4,17; 11,56]	0,80 [0,49; 1,32] p=0,3861	0,88 [0,66; 1,17] p=0,3866	-5,40% [-17,40%; 6,70%] p=0,3843	0,76 [0,52; 1,11] p=0,1542
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9607								
ja	52/140 (37,1%)	9,66 [7,49; NA]	61/137 (44,5%)	7,26 [4,17; 9,27]	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2121	0,83 [0,63; 1,11] p=0,2129	-7,40% [-18,90%; 4,20%] p=0,2101	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0812

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	21/55 (38,2%)	12,26 [5,68; NA]	26/56 (46,4%)	11,56 [2,92; NA]	0,71 [0,34; 1,52] p=0,3815	0,82 [0,53; 1,27] p=0,3820	-8,20% [-26,60%; 10,10%] p=0,3775	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3293
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7081								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [2,86; NA]	13/36 (36,1%)	NA [2,86; NA]	0,99 [0,39; 2,55] p=0,9847	0,99 [0,54; 1,82] p=0,9846	-0,20% [-22,00%; 21,50%] p=0,9846	0,81 [0,38; 1,72] p=0,5812
Stadium II	27/56 (48,2%)	7,49 [3,94; NA]	26/60 (43,3%)	8,51 [3,75; NA]	1,22 [0,59; 2,53] p=0,5995	1,11 [0,75; 1,65] p=0,5980	4,90% [-13,20%; 23,00%] p=0,5976	0,99 [0,58; 1,71] p=0,9853
Stadium III	7/19 (36,8%)	9,13 [3,06; NA]	11/18 (61,1%)	5,22 [1,91; NA]	0,37 [0,10; 1,40] p=0,1454	0,60 [0,30; 1,21] p=0,1533	-24,30% [-55,50%; 7,00%] p=0,1282	0,64 [0,24; 1,66] p=0,3546
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0642								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [1,91; NA]	9/15 (60,0%)	3,91 [1,84; 6,74]	0,25 [0,05; 1,34] p=0,1049	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1410	-32,70% [-68,90%; 3,40%] p=0,0760	0,15 [0,03; 0,72] p=0,0174
normal	70/184 (38,0%)	11,11 [7,49; NA]	78/178 (43,8%)	9,17 [4,73; 12,71]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2644	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2645	-5,80% [-15,90%; 4,30%] p=0,2630	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1501
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6527								
ja	71/184 (38,6%)	NA [7,75; NA]	79/171 (46,2%)	9,17 [4,73; 11,56]	0,73 [0,48; 1,12] p=0,1474	0,83 [0,66; 1,07] p=0,1476	-7,60% [-17,90%; 2,70%] p=0,1460	0,73 [0,53; 1,01] p=0,0553

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	8/22 (36,4%)	4,93 [1,84; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,62 [0,08; 4,97] p=0,6509
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7239								
anomal	20/51 (39,2%)	9,66 [4,67; NA]	24/55 (43,6%)	9,27 [3,81; NA]	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6460	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6454	-4,40% [-23,20%; 14,30%] p=0,6439	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3453
normal	15/44 (34,1%)	NA [3,81; NA]	25/52 (48,1%)	9,17 [2,83; 13,86]	0,56 [0,24; 1,28] p=0,1683	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1766	-14,00% [-33,50%; 5,50%] p=0,1600	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2038
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3468								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [3,75; NA]	8/19 (42,1%)	3,91 [1,05; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6799	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6776	-6,80% [-38,60%; 25,00%] p=0,6743	0,46 [0,16; 1,35] p=0,1563
Standardrisiko	50/138 (36,2%)	NA [7,82; NA]	65/147 (44,2%)	9,17 [4,93; 12,71]	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1704	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1727	-8,00% [-19,30%; 3,40%] p=0,1678	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0960
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6464								
ECOG-PS 0	33/90 (36,7%)	NA [7,49; NA]	34/71 (47,9%)	8,51 [3,68; NA]	0,63 [0,34; 1,19] p=0,1528	0,77 [0,53; 1,10] p=0,1507	-11,20% [-26,50%; 4,10%] p=0,1506	0,67 [0,41; 1,08] p=0,0982
ECOG-PS >=1	40/105 (38,1%)	9,40 [5,78; NA]	53/122 (43,4%)	8,21 [4,17; 11,53]	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4151	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4166	-5,30% [-18,10%; 7,40%] p=0,4126	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2165

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	98/195 (50,3%)	3,78 [2,23; 7,59]	115/193 (59,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0730	0,85 [0,71; 1,01] p=0,0730	-9,00% [-18,80%; 0,80%] p=0,0711	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1415
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2533								
männlich	52/108 (48,1%)	5,16 [2,04; NA]	73/117 (62,4%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,56 [0,33; 0,95] p=0,0321	0,77 [0,61; 0,98] p=0,0351	-14,20% [-27,10%; -1,40%] p=0,0302	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0275
weiblich	46/87 (52,9%)	2,99 [1,91; 7,39]	42/76 (55,3%)	2,86 [1,94; 4,67]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7608	0,96 [0,72; 1,27] p=0,7598	-2,40% [-17,70%; 12,90%] p=0,7600	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6980
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9391								
<65 Jahre	56/108 (51,9%)	4,14 [2,04; NA]	55/97 (56,7%)	2,83 [1,91; 3,81]	0,82 [0,47; 1,43] p=0,4877	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4860	-4,80% [-18,50%; 8,80%] p=0,4859	0,76 [0,53; 1,11] p=0,1571
>=65 Jahre	42/87 (48,3%)	2,86 [1,87; 9,66]	60/96 (62,5%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0537	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0581	-14,20% [-28,50%; 0,10%] p=0,0510	0,78 [0,53; 1,16] p=0,2276
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5692								
weiß	75/151 (49,7%)	3,94 [2,83; 13,11]	82/143 (57,3%)	3,06 [2,83; 3,81]	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1881	0,87 [0,70; 1,07] p=0,1881	-7,70% [-19,00%; 3,70%] p=0,1859	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1534

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	17/30 (56,7%)	3,78 [1,91; NA]	23/34 (67,6%)	1,91 [1,05; 2,86]	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3690	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3732	-11,00% [-34,70%; 12,70%] p=0,3638	0,61 [0,33; 1,15] p=0,1288
andere	6/14 (42,9%)	1,05 [0,95; NA]	10/16 (62,5%)	1,46 [0,99; NA]	0,45 [0,10; 1,95] p=0,2901	0,69 [0,34; 1,40] p=0,3004	-19,60% [-54,80%; 15,50%] p=0,2732	1,15 [0,41; 3,17] p=0,7912
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6844								
<=65 kg	35/62 (56,5%)	3,75 [1,91; 5,36]	46/74 (62,2%)	2,83 [1,87; 3,75]	0,79 [0,40; 1,57] p=0,5007	0,91 [0,69; 1,20] p=0,5027	-5,70% [-22,30%; 10,90%] p=0,4993	0,85 [0,55; 1,31] p=0,4578
>65 kg bis 85 kg	44/96 (45,8%)	5,78 [2,23; NA]	43/74 (58,1%)	2,79 [1,91; 3,84]	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1135	0,79 [0,59; 1,05] p=0,1101	-12,30% [-27,30%; 2,70%] p=0,1093	0,69 [0,45; 1,06] p=0,0883
>85 kg	19/37 (51,4%)	2,86 [1,28; NA]	26/45 (57,8%)	3,38 [1,91; 4,24]	0,77 [0,32; 1,85] p=0,5630	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5643	-6,40% [-28,10%; 15,20%] p=0,5602	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7068
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0334								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [4,67; NA]	28/43 (65,1%)	1,91 [1,08; 3,81]	0,30 [0,13; 0,72] p=0,0064	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0086	-28,90% [-48,70%; -9,20%] p=0,0041	0,38 [0,21; 0,70] p=0,0018
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	3,75 [1,94; 9,66]	46/80 (57,5%)	3,06 [2,83; 4,73]	0,82 [0,44; 1,54] p=0,5424	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5423	-4,90% [-20,50%; 10,70%] p=0,5408	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8659

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	41/72 (56,9%)	1,91 [1,12; 3,88]	41/70 (58,6%)	2,23 [1,22; 3,75]	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8450	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8444	-1,60% [-17,90%; 14,60%] p=0,8444	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7603
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit ALAmyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3639								
Liste A	70/147 (47,6%)	4,67 [2,23; NA]	86/146 (58,9%)	2,89 [1,97; 3,78]	0,63 [0,40; 1,01] p=0,0533	0,81 [0,65; 1,00] p=0,0548	-11,30% [-22,60%; 0,10%] p=0,0514	0,71 [0,52; 0,98] p=0,0351
Liste B	28/48 (58,3%)	2,86 [1,05; 13,11]	29/47 (61,7%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,87 [0,38; 1,98] p=0,7389	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7376	-3,40% [-23,10%; 16,30%] p=0,7374	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8718
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5617								
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	4,67 [1,87; NA]	34/62 (54,8%)	3,75 [1,81; 4,73]	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3353	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3335	-8,50% [-25,50%; 8,60%] p=0,3317	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5476
>=60 ml/min	66/126 (52,4%)	3,68 [2,17; 13,11]	81/131 (61,8%)	2,83 [1,91; 3,29]	0,68 [0,41; 1,12] p=0,1266	0,85 [0,68; 1,05] p=0,1288	-9,50% [-21,50%; 2,60%] p=0,1243	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0512
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0843								
ja	76/140 (54,3%)	2,83 [1,91; 4,14]	80/137 (58,4%)	2,86 [1,91; 3,75]	0,85 [0,53; 1,36] p=0,4914	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4909	-4,10% [-15,80%; 7,60%] p=0,4902	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5089
nein	22/55 (40,0%)	NA [4,67; NA]	35/56 (62,5%)	2,83 [1,91; 3,81]	0,40 [0,19; 0,86] p=0,0182	0,64 [0,44; 0,94] p=0,0220	-22,50% [-40,60%; -4,40%] p=0,0150	0,52 [0,30; 0,88] p=0,0155

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5442								
Stadium I	20/39 (51,3%)	3,06 [1,87; NA]	20/36 (55,6%)	3,75 [1,91; 4,73]	0,84 [0,34; 2,09] p=0,7128	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7107	-4,30% [-26,80%; 18,30%] p=0,7106	0,76 [0,41; 1,42] p=0,3905
Stadium II	28/56 (50,0%)	5,78 [1,94; NA]	34/60 (56,7%)	2,83 [1,91; 8,51]	0,77 [0,37; 1,59] p=0,4739	0,88 [0,63; 1,24] p=0,4743	-6,70% [-24,80%; 11,50%] p=0,4711	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3202
Stadium III	10/19 (52,6%)	1,87 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	2,86 [1,08; NA]	0,71 [0,19; 2,61] p=0,6077	0,86 [0,49; 1,51] p=0,6035	-8,50% [-40,30%; 23,30%] p=0,6012	1,33 [0,56; 3,15] p=0,5147
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1103								
anomal	6/11 (54,5%)	3,29 [0,95; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,05; NA]	3,30 [0,64; 17,16] p=0,1569	2,04 [0,75; 5,55] p=0,1597	27,90% [-9,10%; 64,80%] p=0,1394	2,07 [0,58; 7,35] p=0,2600
normal	92/184 (50,0%)	3,88 [2,17; 7,59]	111/178 (62,4%)	2,83 [1,94; 3,38]	0,60 [0,40; 0,92] p=0,0180	0,80 [0,67; 0,96] p=0,0187	-12,40% [-22,50%; -2,20%] p=0,0169	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0197
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0475								
ja	95/184 (51,6%)	3,94 [2,83; 9,66]	104/171 (60,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0818	0,85 [0,71; 1,02] p=0,0818	-9,20% [-19,50%; 1,10%] p=0,0798	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0537
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,04]	11/22 (50,0%)	2,83 [1,84; 4,01]	0,38 [0,08; 1,80] p=0,2201	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2586	-22,70% [-56,30%; 10,90%] p=0,1850	4,40 [1,09; 17,77] p=0,0374

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2672								
anomal	25/51 (49,0%)	4,67 [1,91; NA]	33/55 (60,0%)	1,97 [1,28; 2,86]	0,64 [0,30; 1,38] p=0,2587	0,82 [0,57; 1,16] p=0,2623	-11,00% [-29,80%; 7,90%] p=0,2539	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1480
normal	22/44 (50,0%)	2,86 [1,12; NA]	30/52 (57,7%)	3,75 [2,79; 4,99]	0,73 [0,33; 1,64] p=0,4534	0,87 [0,59; 1,26] p=0,4559	-7,70% [-27,70%; 12,30%] p=0,4501	1,02 [0,59; 1,78] p=0,9308
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4498								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	1,87 [0,99; NA]	9/19 (47,4%)	3,75 [1,05; NA]	1,25 [0,34; 4,64] p=0,7420	1,12 [0,58; 2,15] p=0,7382	5,60% [-27,10%; 38,20%] p=0,7381	1,23 [0,49; 3,13] p=0,6567
Standardrisiko	72/138 (52,2%)	3,68 [1,94; 7,46]	87/147 (59,2%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,75 [0,47; 1,20] p=0,2346	0,88 [0,72; 1,09] p=0,2364	-7,00% [-18,50%; 4,50%] p=0,2328	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2178
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0296								
ECOG-PS 0	44/90 (48,9%)	4,67 [2,86; NA]	50/71 (70,4%)	1,94 [1,87; 3,75]	0,40 [0,21; 0,77] p=0,0061	0,69 [0,54; 0,90] p=0,0058	-21,50% [-36,30%; -6,70%] p=0,0044	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0027
ECOG-PS >=1	54/105 (51,4%)	2,86 [1,87; 7,46]	65/122 (53,3%)	2,89 [2,00; 4,01]	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7813	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7811	-1,90% [-14,90%; 11,20%] p=0,7808	1,01 [0,71; 1,46] p=0,9394

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	4,73 [2,92; NA]	92/193 (47,7%)	4,04 [2,86; 8,51]	0,95 [0,64; 1,41] p=0,7950	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7930	-1,30% [-11,30%; 8,60%] p=0,7928	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7846
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4551								
männlich	45/108 (41,7%)	7,20 [2,89; NA]	58/117 (49,6%)	4,14 [2,83; 11,53]	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2354	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2378	-7,90% [-20,90%; 5,10%] p=0,2326	0,85 [0,57; 1,25] p=0,4125
weiblich	45/87 (51,7%)	3,75 [2,86; 12,26]	34/76 (44,7%)	4,04 [2,07; NA]	1,32 [0,71; 2,45] p=0,3747	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3770	7,00% [-8,30%; 22,30%] p=0,3719	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8515
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6448								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,14 [2,86; NA]	44/97 (45,4%)	4,73 [2,89; NA]	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7901	1,04 [0,78; 1,40] p=0,7898	1,90% [-11,80%; 15,50%] p=0,7895	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9760
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	4,01 [2,86; NA]	48/96 (50,0%)	3,06 [2,10; 8,51]	0,81 [0,45; 1,45] p=0,4853	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4860	-5,20% [-19,60%; 9,30%] p=0,4834	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4923
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5280								
weiß	70/151 (46,4%)	4,73 [2,89; NA]	69/143 (48,3%)	3,71 [2,83; 11,53]	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7455	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7450	-1,90% [-13,30%; 9,50%] p=0,7450	0,91 [0,65; 1,26] p=0,5556

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	13/30 (43,3%)	13,77 [2,86; NA]	13/34 (38,2%)	8,21 [2,86; NA]	1,24 [0,45; 3,36] p=0,6810	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6784	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6785	1,05 [0,49; 2,27] p=0,8936
andere	7/14 (50,0%)	0,99 [0,92; NA]	10/16 (62,5%)	2,40 [0,99; NA]	0,60 [0,14; 2,58] p=0,4980	0,80 [0,42; 1,53] p=0,4990	-12,50% [-47,80%; 22,80%] p=0,4881	1,57 [0,59; 4,17] p=0,3639
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9146								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	4,14 [2,83; 13,77]	36/74 (48,6%)	4,04 [2,23; NA]	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9758	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9758	-0,30% [-17,10%; 16,60%] p=0,9758	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6575
>65 kg bis 85 kg	45/96 (46,9%)	3,75 [2,86; NA]	36/74 (48,6%)	2,89 [1,97; 8,51]	0,93 [0,51; 1,71] p=0,8190	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8181	-1,80% [-16,90%; 13,40%] p=0,8184	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6306
>85 kg	15/37 (40,5%)	NA [1,94; NA]	20/45 (44,4%)	11,53 [2,89; NA]	0,85 [0,35; 2,06] p=0,7237	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7233	-3,90% [-25,40%; 17,60%] p=0,7216	1,02 [0,52; 2,00] p=0,9537
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6622								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	NA [3,75; NA]	17/43 (39,5%)	NA [2,10; NA]	1,04 [0,45; 2,42] p=0,9317	1,02 [0,62; 1,70] p=0,9314	0,90% [-19,40%; 21,10%] p=0,9313	0,87 [0,45; 1,68] p=0,6759
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	4,14 [2,83; NA]	37/80 (46,3%)	4,99 [2,89; NA]	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8500	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8496	-1,50% [-17,10%; 14,10%] p=0,8495	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6246

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	2,79 [1,94; 9,27]	38/70 (54,3%)	2,23 [1,22; 3,84]	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7305	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7296	-2,90% [-19,30%; 13,50%] p=0,7294	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3946
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit ALAmyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4916								
Liste A	69/147 (46,9%)	4,73 [2,86; 13,77]	68/146 (46,6%)	4,01 [2,86; NA]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9504	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9503	0,40% [-11,10%; 11,80%] p=0,9503	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9498
Liste B	21/48 (43,8%)	4,14 [2,00; NA]	24/47 (51,1%)	4,04 [1,91; NA]	0,74 [0,33; 1,67] p=0,4777	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4766	-7,30% [-27,30%; 12,70%] p=0,4742	0,79 [0,44; 1,41] p=0,4226
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8028								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,32 [2,14; 13,77]	30/62 (48,4%)	2,83 [1,91; NA]	0,98 [0,49; 1,94] p=0,9490	0,99 [0,69; 1,41] p=0,9488	-0,60% [-17,70%; 16,60%] p=0,9488	0,98 [0,59; 1,61] p=0,9271
>=60 ml/min	57/126 (45,2%)	7,39 [3,06; NA]	62/131 (47,3%)	4,73 [2,89; NA]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7374	0,96 [0,73; 1,24] p=0,7371	-2,10% [-14,30%; 10,10%] p=0,7368	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5813
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5055								
ja	66/140 (47,1%)	3,75 [2,14; 13,77]	70/137 (51,1%)	2,92 [2,23; 4,73]	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5114	0,92 [0,73; 1,17] p=0,5109	-4,00% [-15,70%; 7,80%] p=0,5103	0,89 [0,63; 1,24] p=0,4761
nein	24/55 (43,6%)	12,26 [3,32; NA]	22/56 (39,3%)	NA [2,89; NA]	1,20 [0,56; 2,55] p=0,6433	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6421	4,40% [-14,00%; 22,70%] p=0,6415	1,08 [0,61; 1,94] p=0,7816

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6120								
Stadium I	19/39 (48,7%)	4,01 [1,94; NA]	15/36 (41,7%)	4,73 [1,94; NA]	1,33 [0,53; 3,31] p=0,5427	1,17 [0,71; 1,93] p=0,5424	7,10% [-15,40%; 29,50%] p=0,5387	0,97 [0,49; 1,91] p=0,9318
Stadium II	23/56 (41,1%)	NA [3,32; NA]	28/60 (46,7%)	8,21 [2,83; NA]	0,80 [0,38; 1,66] p=0,5458	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5456	-5,60% [-23,60%; 12,40%] p=0,5432	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2312
Stadium III	9/19 (47,4%)	2,14 [0,99; NA]	10/18 (55,6%)	2,83 [1,91; NA]	0,72 [0,20; 2,63] p=0,6233	0,85 [0,46; 1,60] p=0,6192	-8,20% [-40,30%; 23,90%] p=0,6172	1,22 [0,49; 3,00] p=0,6679
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2077								
anomal	7/11 (63,6%)	1,89 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,08; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	2,00 [0,67; 5,99] p=0,2151
normal	83/184 (45,1%)	6,54 [3,06; NA]	86/178 (48,3%)	4,04 [2,86; 8,51]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5416	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5411	-3,20% [-13,50%; 7,10%] p=0,5409	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4628
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9980								
ja	88/184 (47,8%)	4,14 [2,92; NA]	84/171 (49,1%)	4,14 [2,83; 11,53]	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8073	0,97 [0,79; 1,21] p=0,8069	-1,30% [-11,70%; 9,10%] p=0,8070	0,94 [0,70; 1,27] p=0,6988

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,12; 12,26]	8/22 (36,4%)	2,89 [1,94; 4,99]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,38 [0,04; 3,17] p=0,3672
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4029								
anomal	19/51 (37,3%)	NA [1,97; NA]	29/55 (52,7%)	2,83 [1,94; 11,53]	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1115	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1178	-15,50% [-34,20%; 3,20%] p=0,1051	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1849
normal	18/44 (40,9%)	13,77 [2,86; NA]	23/52 (44,2%)	4,99 [2,83; NA]	0,87 [0,39; 1,97] p=0,7443	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7438	-3,30% [-23,20%; 16,50%] p=0,7427	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8224
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8769								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,71 [1,91; NA]	9/19 (47,4%)	2,23 [1,45; NA]	1,25 [0,34; 4,64] p=0,7420	1,12 [0,58; 2,15] p=0,7382	5,60% [-27,10%; 38,20%] p=0,7381	0,96 [0,38; 2,45] p=0,9410
Standardrisiko	64/138 (46,4%)	4,73 [2,86; NA]	72/147 (49,0%)	4,14 [2,86; 8,51]	0,90 [0,57; 1,44] p=0,6608	0,95 [0,74; 1,21] p=0,6606	-2,60% [-14,20%; 9,00%] p=0,6601	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5934
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7885								
ECOG-PS 0	38/90 (42,2%)	13,77 [3,75; NA]	30/71 (42,3%)	NA [2,89; NA]	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9968	1,00 [0,69; 1,44] p=0,9968	0,00% [-15,40%; 15,30%] p=0,9968	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7638
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	2,92 [2,00; 7,82]	62/122 (50,8%)	2,92 [2,76; 6,34]	0,95 [0,56; 1,60] p=0,8460	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8458	-1,30% [-14,30%; 11,70%] p=0,8456	1,02 [0,70; 1,47] p=0,9257

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**

Anhang 4-I Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2379								
männlich	49/108 (45,4%)	8,41 [3,32; 17,61]	42/117 (35,9%)	13,63 [8,38; NA]	1,48 [0,87; 2,53] p=0,1490	1,26 [0,92; 1,74] p=0,1496	9,50% [-3,30%; 22,30%] p=0,1468	1,27 [0,84; 1,92] p=0,2626
weiblich	40/87 (46,0%)	6,11 [2,89; NA]	18/76 (23,7%)	NA [13,47; NA]	2,74 [1,39; 5,39] p=0,0031	1,94 [1,22; 3,09] p=0,0050	22,30% [8,10%; 36,50%] p=0,0021	1,98 [1,14; 3,46] p=0,0160
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2587								
<65 Jahre	50/108 (46,3%)	8,41 [3,81; NA]	32/97 (33,0%)	13,63 [7,42; NA]	1,75 [0,99; 3,09] p=0,0528	1,40 [0,99; 1,99] p=0,0569	13,30% [0,00%; 26,60%] p=0,0493	1,24 [0,80; 1,94] p=0,3347

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	39/87 (44,8%)	6,11 [2,86; 17,61]	28/96 (29,2%)	16,79 [11,79; NA]	1,97 [1,07; 3,63] p=0,0285	1,54 [1,04; 2,27] p=0,0305	15,70% [1,80%; 29,50%] p=0,0267	1,84 [1,13; 2,99] p=0,0143
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8765								
weiß	68/151 (45,0%)	9,30 [4,89; 17,58]	41/143 (28,7%)	16,79 [13,47; NA]	2,04 [1,26; 3,31] p=0,0038	1,57 [1,15; 2,15] p=0,0047	16,40% [5,50%; 27,20%] p=0,0031	1,56 [1,06; 2,29] p=0,0255
asiatisch	16/30 (53,3%)	4,67 [1,91; NA]	13/34 (38,2%)	11,79 [1,94; NA]	1,85 [0,68; 5,00] p=0,2296	1,40 [0,81; 2,40] p=0,2294	15,10% [-9,10%; 39,30%] p=0,2214	1,33 [0,64; 2,76] p=0,4475
andere	5/14 (35,7%)	2,83 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	7,42 [1,08; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,84 [0,56; 6,11] p=0,3186
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0030								
<=65 kg	34/62 (54,8%)	2,86 [1,91; 5,98]	20/74 (27,0%)	NA [13,47; NA]	3,28 [1,60; 6,71] p=0,0010	2,03 [1,31; 3,14] p=0,0015	27,80% [11,80%; 43,80%] p=0,0007	2,45 [1,41; 4,27] p=0,0015
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	16,69 [6,11; NA]	31/74 (41,9%)	8,38 [4,21; NA]	0,91 [0,49; 1,68] p=0,7619	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7607	-2,30% [-17,20%; 12,60%] p=0,7614	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3235
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,82 [1,91; 17,58]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,28; 9,02] p=0,0125	2,30 [1,16; 4,54] p=0,0167	25,90% [6,10%; 45,80%] p=0,0105	2,48 [1,09; 5,64] p=0,0295
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2831								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium I	20/47 (42,6%)	17,58 [2,86; NA]	11/43 (25,6%)	NA [9,23; NA]	2,15 [0,88; 5,28] p=0,0924	1,66 [0,91; 3,06] p=0,1012	17,00% [-2,30%; 36,20%] p=0,0837	1,68 [0,80; 3,51] p=0,1700
Mayo-Stadium II	30/76 (39,5%)	16,69 [5,65; NA]	29/80 (36,3%)	13,63 [7,42; NA]	1,15 [0,60; 2,19] p=0,6791	1,09 [0,73; 1,63] p=0,6782	3,20% [-12,00%; 18,40%] p=0,6781	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7583
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	2,86 [1,91; 6,24]	20/70 (28,6%)	NA [4,73; NA]	2,96 [1,47; 5,92] p=0,0020	1,90 [1,24; 2,91] p=0,0033	25,60% [10,00%; 41,20%] p=0,0013	1,98 [1,15; 3,41] p=0,0136
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0588								
Liste A	61/147 (41,5%)	11,04 [5,65; 17,61]	46/146 (31,5%)	16,79 [8,38; NA]	1,54 [0,95; 2,49] p=0,0763	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0784	10,00% [-1,00%; 21,00%] p=0,0741	1,24 [0,84; 1,81] p=0,2788
Liste B	28/48 (58,3%)	2,79 [1,84; 8,41]	14/47 (29,8%)	13,63 [9,23; NA]	3,30 [1,41; 7,71] p=0,0053	1,96 [1,19; 3,23] p=0,0084	28,50% [9,40%; 47,70%] p=0,0034	2,51 [1,32; 4,79] p=0,0052
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3552								
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	3,32 [1,91; 9,36]	20/62 (32,3%)	NA [3,06; NA]	2,29 [1,12; 4,67] p=0,0219	1,62 [1,06; 2,48] p=0,0268	19,90% [3,40%; 36,50%] p=0,0184	1,80 [1,04; 3,12] p=0,0350
\geq 60 ml/min	53/126 (42,1%)	17,58 [5,91; NA]	40/131 (30,5%)	16,79 [10,15; NA]	1,65 [0,99; 2,76] p=0,0550	1,38 [0,99; 1,92] p=0,0569	11,50% [-0,20%; 23,20%] p=0,0531	1,32 [0,87; 1,99] p=0,1879
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5156								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	67/140 (47,9%)	5,65 [2,89; 9,30]	42/137 (30,7%)	13,63 [10,15; NA]	2,08 [1,27; 3,40] p=0,0035	1,56 [1,15; 2,12] p=0,0043	17,20% [5,90%; 28,50%] p=0,0029	1,59 [1,08; 2,35] p=0,0180
nein	22/55 (40,0%)	16,69 [4,89; NA]	18/56 (32,1%)	16,79 [9,23; NA]	1,41 [0,65; 3,06] p=0,3908	1,24 [0,76; 2,05] p=0,3909	7,90% [-10,00%; 25,70%] p=0,3873	1,21 [0,65; 2,26] p=0,5575
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8426								
Stadium I	15/39 (38,5%)	17,58 [3,81; NA]	7/36 (19,4%)	NA [16,79; NA]	2,59 [0,91; 7,38] p=0,0726	1,98 [0,91; 4,29] p=0,0843	19,00% [-1,00%; 39,00%] p=0,0625	1,98 [0,80; 4,86] p=0,1378
Stadium II	30/56 (53,6%)	6,14 [2,89; NA]	20/60 (33,3%)	13,47 [7,42; NA]	2,31 [1,09; 4,89] p=0,0285	1,61 [1,04; 2,48] p=0,0317	20,20% [2,50%; 37,90%] p=0,0249	1,45 [0,82; 2,56] p=0,2021
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,30 [1,87; 16,69]	8/18 (44,4%)	NA [0,99; NA]	1,39 [0,38; 5,07] p=0,6233	1,18 [0,61; 2,31] p=0,6208	8,20% [-23,90%; 40,30%] p=0,6172	1,44 [0,56; 3,65] p=0,4466
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8768								
anomal	8/11 (72,7%)	2,35 [0,95; 6,24]	7/15 (46,7%)	4,83 [1,02; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,67 [0,60; 4,61] p=0,3230
normal	81/184 (44,0%)	9,30 [4,89; 17,58]	53/178 (29,8%)	16,79 [11,79; NA]	1,85 [1,20; 2,86] p=0,0051	1,48 [1,12; 1,95] p=0,0059	14,20% [4,40%; 24,10%] p=0,0045	1,50 [1,06; 2,13] p=0,0211
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9796								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	89/184 (48,4%)	6,14 [3,84; 16,69]	56/171 (32,7%)	16,79 [11,79; NA]	1,92 [1,25; 2,96] p=0,0028	1,48 [1,14; 1,92] p=0,0035	15,60% [5,50%; 25,70%] p=0,0024	1,52 [1,09; 2,13] p=0,0138
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9961
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1047								
anomal	22/51 (43,1%)	16,69 [1,97; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,06; 5,64] p=0,0338	1,82 [1,03; 3,23] p=0,0386	19,50% [1,90%; 37,10%] p=0,0302	1,92 [0,96; 3,81] p=0,0631
normal	19/44 (43,2%)	9,36 [2,40; NA]	23/52 (44,2%)	11,79 [3,06; 16,79]	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9182	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9179	-1,00% [-21,00%; 18,90%] p=0,9178	0,86 [0,46; 1,60] p=0,6319
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8062								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,84; NA]	4/19 (21,1%)	NA [2,83; NA]	2,63 [0,61; 11,37] p=0,1970	1,96 [0,69; 5,53] p=0,2060	20,10% [-9,60%; 49,80%] p=0,1845	1,83 [0,54; 6,28] p=0,3348
Standardrisiko	64/138 (46,4%)	6,24 [3,32; 17,58]	49/147 (33,3%)	16,79 [11,79; NA]	1,73 [1,07; 2,79] p=0,0247	1,39 [1,04; 1,86] p=0,0259	13,00% [1,80%; 24,30%] p=0,0235	1,45 [1,00; 2,10] p=0,0515
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5122								
ECOG-PS 0	39/90 (43,3%)	11,04 [4,89; NA]	23/71 (32,4%)	NA [9,23; NA]	1,60 [0,83; 3,05] p=0,1580	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1651	10,90% [-4,00%; 25,90%] p=0,1513	1,32 [0,79; 2,21] p=0,2892

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	5,91 [2,40; 17,58]	37/122 (30,3%)	13,63 [8,38; NA]	2,09 [1,21; 3,60] p=0,0077	1,57 [1,12; 2,20] p=0,0084	17,30% [4,70%; 29,90%] p=0,0070	1,64 [1,07; 2,52] p=0,0222
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	9,20 [4,67; NA]	71/193 (36,8%)	NA [3,81; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2086	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2095	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2061	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6784
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0315								
männlich	39/108 (36,1%)	18,33 [7,46; NA]	47/117 (40,2%)	NA [2,92; NA]	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5322	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5323	-4,10% [-16,70%; 8,60%] p=0,5305	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2316
weiblich	45/87 (51,7%)	4,70 [2,14; 9,20]	24/76 (31,6%)	NA [3,81; NA]	2,32 [1,22; 4,41] p=0,0096	1,64 [1,11; 2,42] p=0,0127	20,10% [5,30%; 35,00%] p=0,0077	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0584
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0261								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	18,33 [3,78; NA]	42/97 (43,3%)	5,52 [2,40; NA]	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8138	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8133	-1,60% [-15,20%; 11,90%] p=0,8134	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2100
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	7,42 [3,32; 15,87]	29/96 (30,2%)	NA [13,47; NA]	1,88 [1,02; 3,44] p=0,0415	1,48 [1,01; 2,18] p=0,0435	14,60% [0,70%; 28,50%] p=0,0394	1,56 [0,96; 2,52] p=0,0718
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0539								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiß	70/151 (46,4%)	7,46 [3,78; 18,33]	47/143 (32,9%)	NA [11,30; NA]	1,76 [1,10; 2,83] p=0,0184	1,41 [1,05; 1,89] p=0,0203	13,50% [2,40%; 24,60%] p=0,0169	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1342
asiatisch	9/30 (30,0%)	NA [3,65; NA]	16/34 (47,1%)	2,83 [1,02; NA]	0,48 [0,17; 1,35] p=0,1661	0,64 [0,33; 1,22] p=0,1763	-17,10% [-40,50%; 6,40%] p=0,1541	0,48 [0,21; 1,09] p=0,0806
andere	5/14 (35,7%)	2,83 [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	2,89 [1,02; NA]	0,56 [0,13; 2,41] p=0,4386	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4414	-14,30% [-49,40%; 20,80%] p=0,4247	1,13 [0,37; 3,46] p=0,8309
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4110								
<=65 kg	31/62 (50,0%)	3,65 [1,94; 11,01]	33/74 (44,6%)	3,78 [2,07; NA]	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5309	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5283	5,40% [-11,40%; 22,20%] p=0,5290	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6674
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	15,87 [7,42; NA]	25/74 (33,8%)	NA [3,09; NA]	1,18 [0,62; 2,22] p=0,6175	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6182	3,70% [-10,80%; 18,20%] p=0,6152	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6456
>85 kg	17/37 (45,9%)	13,14 [1,91; NA]	13/45 (28,9%)	NA [5,58; NA]	2,09 [0,84; 5,21] p=0,1127	1,59 [0,89; 2,83] p=0,1146	17,10% [-3,80%; 37,90%] p=0,1082	1,71 [0,83; 3,53] p=0,1446
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6758								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [2,14; NA]	17/43 (39,5%)	NA [3,71; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7436	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7422	-3,40% [-23,40%; 16,70%] p=0,7423	0,94 [0,48; 1,84] p=0,8496

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	9,17 [3,84; NA]	31/80 (38,8%)	13,47 [2,89; NA]	1,15 [0,61; 2,18] p=0,6704	1,09 [0,74; 1,59] p=0,6695	3,40% [-12,00%; 18,80%] p=0,6694	0,99 [0,61; 1,63] p=0,9814
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	3,94 [2,04; 13,14]	23/70 (32,9%)	NA [1,97; NA]	1,93 [0,98; 3,81] p=0,0571	1,48 [0,98; 2,23] p=0,0615	15,80% [-0,20%; 31,70%] p=0,0529	1,29 [0,76; 2,18] p=0,3495
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2104								
Liste A	60/147 (40,8%)	13,14 [4,73; NA]	55/146 (37,7%)	13,47 [3,71; NA]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5821	1,08 [0,81; 1,44] p=0,5818	3,10% [-8,00%; 14,30%] p=0,5812	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7924
Liste B	24/48 (50,0%)	4,70 [2,79; NA]	16/47 (34,0%)	NA [1,91; NA]	1,94 [0,85; 4,43] p=0,1172	1,47 [0,90; 2,39] p=0,1228	16,00% [-3,60%; 35,50%] p=0,1103	1,54 [0,81; 2,89] p=0,1844
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7671								
<60 ml/min	29/69 (42,0%)	4,70 [2,79; NA]	23/62 (37,1%)	13,47 [2,79; NA]	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5661	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5661	4,90% [-11,80%; 21,70%] p=0,5636	1,14 [0,66; 1,96] p=0,6498
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	11,01 [4,73; NA]	48/131 (36,6%)	NA [3,81; NA]	1,34 [0,81; 2,21] p=0,2526	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2529	7,00% [-5,00%; 19,00%] p=0,2507	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9304
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1455								
ja	66/140 (47,1%)	7,42 [3,32; 13,14]	47/137 (34,3%)	13,47 [3,81; NA]	1,71 [1,05; 2,77] p=0,0300	1,37 [1,03; 1,84] p=0,0321	12,80% [1,40%; 24,30%] p=0,0283	1,22 [0,84; 1,78] p=0,2934

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	18/55 (32,7%)	NA [4,86; NA]	24/56 (42,9%)	NA [2,89; NA]	0,65 [0,30; 1,41] p=0,2734	0,76 [0,47; 1,24] p=0,2756	-10,10% [-28,10%; 7,80%] p=0,2684	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3510
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8931								
Stadium I	12/39 (30,8%)	15,87 [7,66; NA]	11/36 (30,6%)	NA [5,52; NA]	1,01 [0,38; 2,70] p=0,9841	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9840	0,20% [-20,70%; 21,10%] p=0,9840	0,80 [0,35; 1,82] p=0,5992
Stadium II	28/56 (50,0%)	7,42 [2,83; NA]	24/60 (40,0%)	13,47 [2,40; NA]	1,50 [0,72; 3,13] p=0,2812	1,25 [0,83; 1,88] p=0,2811	10,00% [-8,00%; 28,00%] p=0,2771	1,04 [0,60; 1,80] p=0,8826
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [1,91; NA]	8/18 (44,4%)	NA [1,91; NA]	0,58 [0,15; 2,21] p=0,4263	0,71 [0,31; 1,65] p=0,4250	-12,90% [-43,90%; 18,20%] p=0,4166	0,90 [0,31; 2,58] p=0,8398
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2975								
anomal	6/11 (54,5%)	1,92 [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	1,15 [1,02; 2,07]	0,60 [0,12; 2,97] p=0,5383	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5435	-12,10% [-50,00%; 25,80%] p=0,5305	0,76 [0,28; 2,12] p=0,6038
normal	78/184 (42,4%)	9,20 [4,70; NA]	61/178 (34,3%)	NA [11,30; NA]	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1127	1,24 [0,95; 1,61] p=0,1145	8,10% [-1,90%; 18,10%] p=0,1107	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4264
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9795								
ja	84/184 (45,7%)	9,17 [3,84; 18,33]	67/171 (39,2%)	13,47 [3,78; NA]	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2185	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2202	6,50% [-3,80%; 16,70%] p=0,2165	1,07 [0,78; 1,48] p=0,6587

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9961
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1842								
anomal	20/51 (39,2%)	13,14 [2,07; NA]	16/55 (29,1%)	NA [5,58; NA]	1,57 [0,70; 3,53] p=0,2737	1,35 [0,79; 2,30] p=0,2745	10,10% [-7,90%; 28,10%] p=0,2700	1,39 [0,72; 2,69] p=0,3268
normal	18/44 (40,9%)	NA [2,14; NA]	25/52 (48,1%)	2,79 [1,02; NA]	0,75 [0,33; 1,68] p=0,4839	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4856	-7,20% [-27,10%; 12,70%] p=0,4799	0,75 [0,41; 1,37] p=0,3478
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5140								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	9,17 [1,02; NA]	5/19 (26,3%)	11,30 [1,08; NA]	2,49 [0,62; 10,06] p=0,2021	1,79 [0,72; 4,42] p=0,2085	20,70% [-10,20%; 51,60%] p=0,1883	1,37 [0,45; 4,21] p=0,5837
Standardrisiko	54/138 (39,1%)	13,14 [3,94; NA]	55/147 (37,4%)	NA [3,78; NA]	1,07 [0,67; 1,73] p=0,7663	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7658	1,70% [-9,60%; 13,00%] p=0,7659	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9355
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3354								
ECOG-PS 0	32/90 (35,6%)	NA [7,46; NA]	25/71 (35,2%)	NA [3,81; NA]	1,01 [0,53; 1,95] p=0,9639	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9638	0,30% [-14,50%; 15,20%] p=0,9638	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7341
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	4,67 [2,79; 13,14]	46/122 (37,7%)	13,47 [2,89; NA]	1,62 [0,95; 2,75] p=0,0737	1,31 [0,97; 1,77] p=0,0737	11,80% [-1,00%; 24,70%] p=0,0717	1,23 [0,83; 1,84] p=0,3061

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	97/195 (49,7%)	3,78 [2,89; 7,33]	83/193 (43,0%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1940	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1947	6,50% [-3,30%; 16,40%] p=0,1927	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5495
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2191								
männlich	46/108 (42,6%)	7,39 [3,65; NA]	51/117 (43,6%)	10,88 [3,81; NA]	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8803	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8801	-1,00% [-13,90%; 12,00%] p=0,8800	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7685
weiblich	51/87 (58,6%)	2,89 [2,20; 3,81]	32/76 (42,1%)	4,73 [2,30; NA]	1,95 [1,04; 3,64] p=0,0359	1,39 [1,01; 1,91] p=0,0409	16,50% [1,30%; 31,70%] p=0,0329	1,38 [0,89; 2,15] p=0,1526
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5083								
<65 Jahre	58/108 (53,7%)	3,71 [2,83; 8,51]	43/97 (44,3%)	4,34 [1,87; NA]	1,46 [0,84; 2,53] p=0,1812	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1848	9,40% [-4,30%; 23,00%] p=0,1781	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9227
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	4,70 [2,83; NA]	40/96 (41,7%)	11,53 [3,94; NA]	1,14 [0,63; 2,04] p=0,6672	1,08 [0,77; 1,50] p=0,6662	3,20% [-11,20%; 17,50%] p=0,6663	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3536
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3392								
weiß	81/151 (53,6%)	3,75 [2,89; 5,98]	61/143 (42,7%)	6,34 [3,75; NA]	1,56 [0,98; 2,46] p=0,0600	1,26 [0,99; 1,60] p=0,0624	11,00% [-0,40%; 22,30%] p=0,0580	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2037

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [1,91; NA]	15/34 (44,1%)	3,02 [1,02; NA]	0,73 [0,27; 2,00] p=0,5479	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5480	-7,50% [-31,40%; 16,50%] p=0,5428	0,66 [0,30; 1,44] p=0,2963
andere	5/14 (35,7%)	3,81 [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	4,70 [1,02; NA]	0,71 [0,16; 3,12] p=0,6594	0,82 [0,33; 2,00] p=0,6570	-8,00% [-43,00%; 26,90%] p=0,6522	1,35 [0,43; 4,28] p=0,6052
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6246								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	3,78 [2,79; NA]	35/74 (47,3%)	3,75 [1,94; 11,53]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,8995	1,02 [0,72; 1,46] p=0,8991	1,10% [-15,80%; 17,90%] p=0,8992	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8354
>65 kg bis 85 kg	47/96 (49,0%)	3,81 [2,92; NA]	28/74 (37,8%)	11,56 [3,71; NA]	1,58 [0,85; 2,92] p=0,1489	1,29 [0,91; 1,85] p=0,1565	11,10% [-3,80%; 26,00%] p=0,1436	1,26 [0,79; 2,02] p=0,3288
>85 kg	20/37 (54,1%)	2,83 [1,38; NA]	20/45 (44,4%)	4,60 [1,94; NA]	1,47 [0,61; 3,52] p=0,3892	1,22 [0,78; 1,89] p=0,3849	9,60% [-12,00%; 31,30%] p=0,3843	1,38 [0,74; 2,56] p=0,3123
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6524								
Mayo-Stadium I	20/47 (42,6%)	NA [2,86; NA]	20/43 (46,5%)	11,30 [2,83; NA]	0,85 [0,37; 1,96] p=0,7074	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7057	-4,00% [-24,50%; 16,60%] p=0,7057	0,90 [0,48; 1,67] p=0,7367
Mayo-Stadium II	39/76 (51,3%)	3,71 [2,83; 8,51]	35/80 (43,8%)	6,28 [2,14; NA]	1,35 [0,72; 2,55] p=0,3458	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3452	7,60% [-8,10%; 23,20%] p=0,3429	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5695

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	38/72 (52,8%)	3,75 [1,91; 5,82]	28/70 (40,0%)	6,28 [2,83; NA]	1,68 [0,86; 3,26] p=0,1283	1,32 [0,92; 1,89] p=0,1319	12,80% [-3,50%; 29,00%] p=0,1237	1,30 [0,80; 2,12] p=0,2935
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0184								
Liste A	67/147 (45,6%)	5,58 [2,92; NA]	66/146 (45,2%)	4,34 [2,30; NA]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9490	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9489	0,40% [-11,00%; 11,80%] p=0,9489	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5829
Liste B	30/48 (62,5%)	2,91 [1,08; 5,98]	17/47 (36,2%)	11,53 [4,73; NA]	2,94 [1,28; 6,77] p=0,0107	1,73 [1,11; 2,68] p=0,0145	26,30% [6,90%; 45,70%] p=0,0078	2,08 [1,14; 3,77] p=0,0168
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9857								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,32 [2,79; 6,54]	28/62 (45,2%)	3,75 [2,14; NA]	1,11 [0,56; 2,21] p=0,7610	1,06 [0,73; 1,53] p=0,7606	2,70% [-14,40%; 19,80%] p=0,7600	1,14 [0,69; 1,88] p=0,6208
>=60 ml/min	64/126 (50,8%)	3,81 [2,89; 9,20]	55/131 (42,0%)	11,30 [3,81; NA]	1,43 [0,87; 2,33] p=0,1576	1,21 [0,93; 1,58] p=0,1584	8,80% [-3,30%; 21,00%] p=0,1553	1,13 [0,79; 1,62] p=0,5070
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8758								
ja	72/140 (51,4%)	3,75 [2,83; 5,91]	59/137 (43,1%)	4,73 [2,76; NA]	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1641	1,19 [0,93; 1,53] p=0,1658	8,40% [-3,40%; 20,10%] p=0,1618	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5803
nein	25/55 (45,5%)	7,39 [2,79; NA]	24/56 (42,9%)	11,56 [3,71; NA]	1,11 [0,53; 2,35] p=0,7839	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7830	2,60% [-15,90%; 21,10%] p=0,7828	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5904

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9198								
Stadium I	18/39 (46,2%)	5,91 [1,84; NA]	14/36 (38,9%)	11,30 [3,94; NA]	1,35 [0,54; 3,38] p=0,5279	1,19 [0,70; 2,02] p=0,5277	7,30% [-15,10%; 29,60%] p=0,5236	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5365
Stadium II	31/56 (55,4%)	3,75 [2,89; 7,39]	24/60 (40,0%)	NA [2,86; NA]	1,86 [0,89; 3,89] p=0,0993	1,38 [0,94; 2,04] p=0,1016	15,40% [-2,60%; 33,30%] p=0,0941	1,39 [0,82; 2,37] p=0,2235
Stadium III	9/19 (47,4%)	3,40 [1,05; NA]	9/18 (50,0%)	2,14 [1,02; NA]	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60% [-34,80%; 29,60%] p=0,8728	1,01 [0,40; 2,56] p=0,9786
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7265								
anomal	5/11 (45,5%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	1,25 [0,26; 6,03] p=0,7851	1,14 [0,46; 2,78] p=0,7798	5,50% [-33,00%; 43,90%] p=0,7811	1,02 [0,31; 3,35] p=0,9765
normal	92/184 (50,0%)	3,75 [2,89; 7,33]	77/178 (43,3%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,98] p=0,1993	1,16 [0,93; 1,44] p=0,2006	6,70% [-3,50%; 17,00%] p=0,1976	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3793
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4966								
ja	96/184 (52,2%)	3,75 [2,89; 6,54]	78/171 (45,6%)	6,34 [3,71; NA]	1,30 [0,86; 1,97] p=0,2173	1,14 [0,92; 1,42] p=0,2191	6,60% [-3,80%; 16,90%] p=0,2156	1,14 [0,85; 1,54] p=0,3881
nein	1/11 (9,1%)	NA [7,39; NA]	5/22 (22,7%)	4,73 [1,02; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,39 [0,04; 3,86] p=0,4217

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3066								
anomal	24/51 (47,1%)	3,71 [2,83; NA]	19/55 (34,5%)	NA [3,71; NA]	1,68 [0,77; 3,68] p=0,1920	1,36 [0,85; 2,17] p=0,1935	12,50% [-6,10%; 31,10%] p=0,1871	1,44 [0,79; 2,62] p=0,2395
normal	21/44 (47,7%)	3,81 [1,84; NA]	26/52 (50,0%)	4,60 [1,87; 11,53]	0,91 [0,41; 2,04] p=0,8253	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8247	-2,30% [-22,30%; 17,80%] p=0,8243	0,90 [0,51; 1,60] p=0,7259
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8551								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,05; NA]	6/19 (31,6%)	11,30 [3,75; NA]	1,52 [0,39; 5,95] p=0,5551	1,30 [0,55; 3,12] p=0,5510	9,60% [-21,80%; 41,00%] p=0,5488	1,11 [0,37; 3,35] p=0,8511
Standardrisiko	70/138 (50,7%)	3,78 [2,83; 7,39]	67/147 (45,6%)	4,60 [2,83; 11,56]	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3857	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3849	5,10% [-6,40%; 16,70%] p=0,3842	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6647
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1728								
ECOG-PS 0	47/90 (52,2%)	3,75 [2,83; NA]	27/71 (38,0%)	11,56 [3,81; NA]	1,78 [0,95; 3,35] p=0,0737	1,37 [0,96; 1,96] p=0,0813	14,20% [-1,10%; 29,50%] p=0,0690	1,49 [0,93; 2,40] p=0,0968
ECOG-PS \geq 1	50/105 (47,6%)	3,81 [2,83; 7,42]	56/122 (45,9%)	4,70 [1,91; 11,53]	1,07 [0,64; 1,81] p=0,7964	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7957	1,70% [-11,30%; 14,70%] p=0,7960	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8150

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	83/195 (42,6%)	11,04 [5,65; 17,58]	65/193 (33,7%)	17,35 [9,27; NA]	1,49 [0,97; 2,27] p=0,0681	1,26 [0,98; 1,62] p=0,0668	8,90% [-0,50%; 18,30%] p=0,0639	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3076
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5385								
männlich	42/108 (38,9%)	14,62 [5,55; NA]	40/117 (34,2%)	17,35 [8,38; 17,35]	1,23 [0,71; 2,11] p=0,4652	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4644	4,70% [-7,90%; 17,30%] p=0,4641	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8782
weiblich	41/87 (47,1%)	7,39 [4,67; 17,58]	25/76 (32,9%)	14,62 [5,52; NA]	1,82 [0,96; 3,44] p=0,0656	1,43 [0,97; 2,12] p=0,0713	14,20% [-0,70%; 29,10%] p=0,0610	1,32 [0,80; 2,17] p=0,2795
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1567								
<65 Jahre	47/108 (43,5%)	12,85 [4,80; NA]	37/97 (38,1%)	14,62 [4,01; NA]	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4358	1,14 [0,82; 1,59] p=0,4368	5,40% [-8,10%; 18,80%] p=0,4335	0,94 [0,61; 1,46] p=0,7920
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	7,42 [3,94; 17,61]	28/96 (29,2%)	17,35 [12,91; NA]	1,71 [0,93; 3,16] p=0,0845	1,42 [0,95; 2,12] p=0,0863	12,20% [-1,60%; 26,00%] p=0,0823	1,49 [0,91; 2,45] p=0,1156
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0883								
weiß	71/151 (47,0%)	7,39 [4,70; 14,85]	47/143 (32,9%)	14,62 [8,44; NA]	1,81 [1,13; 2,91] p=0,0135	1,43 [1,07; 1,91] p=0,0152	14,20% [3,10%; 25,20%] p=0,0123	1,34 [0,93; 1,94] p=0,1183

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [12,85; NA]	11/34 (32,4%)	17,35 [2,83; 17,35]	0,52 [0,17; 1,65] p=0,2679	0,62 [0,26; 1,47] p=0,2759	-12,40% [-33,60%; 8,90%] p=0,2549	0,44 [0,16; 1,21] p=0,1130
andere	6/14 (42,9%)	3,81 [0,95; 8,12]	7/16 (43,8%)	NA [1,05; NA]	0,96 [0,23; 4,10] p=0,9614	0,98 [0,43; 2,23] p=0,9608	-0,90% [-36,40%; 34,60%] p=0,9607	1,73 [0,58; 5,18] p=0,3286
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9523								
<=65 kg	26/62 (41,9%)	9,66 [3,94; NA]	26/74 (35,1%)	17,35 [4,67; 17,35]	1,33 [0,67; 2,67] p=0,4181	1,19 [0,78; 1,83] p=0,4158	6,80% [-9,60%; 23,20%] p=0,4166	1,18 [0,69; 2,04] p=0,5492
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	13,01 [4,86; NA]	22/74 (29,7%)	14,62 [14,62; NA]	1,76 [0,93; 3,35] p=0,0833	1,44 [0,94; 2,19] p=0,0909	13,00% [-1,40%; 27,30%] p=0,0766	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3832
>85 kg	16/37 (43,2%)	14,85 [2,37; 17,58]	17/45 (37,8%)	9,27 [5,58; NA]	1,25 [0,52; 3,05] p=0,6177	1,15 [0,68; 1,94] p=0,6147	5,50% [-15,90%; 26,80%] p=0,6157	1,03 [0,51; 2,07] p=0,9348
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7947								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	17,58 [7,62; NA]	14/43 (32,6%)	NA [4,70; NA]	1,17 [0,49; 2,81] p=0,7202	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7193	3,60% [-16,00%; 23,20%] p=0,7182	1,03 [0,50; 2,11] p=0,9423
Mayo-Stadium II	34/76 (44,7%)	6,11 [3,71; NA]	31/80 (38,8%)	14,62 [4,96; NA]	1,28 [0,68; 2,42] p=0,4498	1,15 [0,80; 1,68] p=0,4490	6,00% [-9,50%; 21,40%] p=0,4478	1,14 [0,70; 1,85] p=0,6099

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	32/72 (44,4%)	7,42 [4,67; 14,85]	20/70 (28,6%)	NA [5,58; NA]	2,00 [1,00; 4,01] p=0,0505	1,56 [0,99; 2,44] p=0,0551	15,90% [0,30%; 31,50%] p=0,0463	1,30 [0,74; 2,29] p=0,3573
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6660								
Liste A	58/147 (39,5%)	14,62 [7,39; 17,61]	43/146 (29,5%)	17,35 [14,62; NA]	1,56 [0,96; 2,54] p=0,0721	1,34 [0,97; 1,85] p=0,0743	10,00% [-0,80%; 20,80%] p=0,0700	1,22 [0,82; 1,81] p=0,3271
Liste B	25/48 (52,1%)	5,55 [3,71; NA]	22/47 (46,8%)	8,44 [1,91; NA]	1,24 [0,55; 2,76] p=0,6091	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6080	5,30% [-14,80%; 25,40%] p=0,6067	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9146
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6825								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	17,61 [3,94; NA]	18/62 (29,0%)	NA [8,44; NA]	1,39 [0,67; 2,90] p=0,3828	1,25 [0,76; 2,06] p=0,3846	7,20% [-8,80%; 23,20%] p=0,3781	1,28 [0,69; 2,34] p=0,4309
>=60 ml/min	58/126 (46,0%)	11,04 [5,58; 17,58]	47/131 (35,9%)	17,35 [5,58; NA]	1,52 [0,92; 2,51] p=0,0985	1,28 [0,95; 1,73] p=0,0999	10,20% [-1,80%; 22,10%] p=0,0963	1,11 [0,75; 1,63] p=0,6116
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8756								
ja	61/140 (43,6%)	7,42 [4,76; 14,85]	46/137 (33,6%)	14,62 [5,58; NA]	1,53 [0,94; 2,49] p=0,0882	1,30 [0,96; 1,75] p=0,0905	10,00% [-1,40%; 21,40%] p=0,0858	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5284
nein	22/55 (40,0%)	17,58 [3,75; NA]	19/56 (33,9%)	17,35 [8,44; NA]	1,30 [0,60; 2,81] p=0,5095	1,18 [0,72; 1,92] p=0,5087	6,10% [-11,90%; 24,00%] p=0,5068	1,20 [0,65; 2,22] p=0,5665

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6965								
Stadium I	15/39 (38,5%)	17,58 [5,58; NA]	13/36 (36,1%)	NA [4,01; NA]	1,11 [0,43; 2,82] p=0,8346	1,06 [0,59; 1,92] p=0,8337	2,40% [-19,50%; 24,20%] p=0,8333	0,80 [0,37; 1,70] p=0,5555
Stadium II	27/56 (48,2%)	13,01 [3,94; NA]	18/60 (30,0%)	NA [8,38; NA]	2,17 [1,01; 4,65] p=0,0452	1,61 [1,00; 2,58] p=0,0490	18,20% [0,70%; 35,70%] p=0,0412	1,34 [0,73; 2,44] p=0,3424
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [1,91; NA]	6/18 (33,3%)	12,91 [2,83; NA]	0,71 [0,17; 2,94] p=0,6452	0,79 [0,29; 2,14] p=0,6420	-7,00% [-36,50%; 22,40%] p=0,6403	1,31 [0,38; 4,54] p=0,6747
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1174								
anomal	5/11 (45,5%)	7,39 [0,95; NA]	9/15 (60,0%)	2,76 [1,05; NA]	0,56 [0,12; 2,68] p=0,4711	0,76 [0,35; 1,63] p=0,4786	-14,50% [-53,00%; 23,90%] p=0,4587	0,52 [0,17; 1,59] p=0,2534
normal	78/184 (42,4%)	11,04 [5,58; 17,58]	56/178 (31,5%)	17,35 [12,91; NA]	1,60 [1,04; 2,47] p=0,0315	1,35 [1,02; 1,77] p=0,0333	10,90% [1,10%; 20,80%] p=0,0300	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1825
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7426								
ja	82/184 (44,6%)	11,04 [5,65; 17,58]	60/171 (35,1%)	17,35 [9,27; NA]	1,49 [0,97; 2,28] p=0,0690	1,27 [0,98; 1,65] p=0,0713	9,50% [-0,70%; 19,60%] p=0,0669	1,18 [0,84; 1,64] p=0,3398
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	5/22 (22,7%)	NA [1,05; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,95 [0,11; 8,14] p=0,9602

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1951								
anomal	22/51 (43,1%)	12,85 [2,99; NA]	19/55 (34,5%)	14,62 [4,96; NA]	1,44 [0,66; 3,15] p=0,3664	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3657	8,60% [-9,90%; 27,10%] p=0,3630	1,18 [0,64; 2,19] p=0,5941
normal	14/44 (31,8%)	17,61 [5,58; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [4,01; 17,35]	0,81 [0,35; 1,90] p=0,6293	0,87 [0,50; 1,53] p=0,6293	-4,70% [-23,70%; 14,30%] p=0,6262	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2282
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7685								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	14,62 [1,02; NA]	5/19 (26,3%)	NA [2,00; NA]	1,96 [0,48; 7,99] p=0,3518	1,56 [0,61; 4,02] p=0,3520	14,90% [-15,80%; 45,50%] p=0,3419	1,30 [0,41; 4,15] p=0,6539
Standardrisiko	56/138 (40,6%)	13,01 [7,39; 17,61]	51/147 (34,7%)	14,62 [9,27; NA]	1,29 [0,80; 2,08] p=0,3060	1,17 [0,87; 1,58] p=0,3058	5,90% [-5,40%; 17,10%] p=0,3047	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7906
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2885								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	11,04 [3,94; NA]	22/71 (31,0%)	17,35 [12,91; NA]	1,78 [0,93; 3,42] p=0,0824	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0900	13,50% [-1,40%; 28,30%] p=0,0761	1,48 [0,88; 2,50] p=0,1375
ECOG-PS >=1	43/105 (41,0%)	9,66 [4,86; 17,58]	43/122 (35,2%)	NA [4,70; NA]	1,27 [0,74; 2,18] p=0,3779	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3765	5,70% [-7,00%; 18,40%] p=0,3771	0,97 [0,63; 1,49] p=0,8890
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	53/193 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3865	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3891	4,00% [-5,00%; 13,10%] p=0,3859	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5897
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7011								
männlich	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	32/117 (27,4%)	NA [11,34; NA]	1,07 [0,60; 1,91] p=0,8217	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8213	1,40% [-10,40%; 13,10%] p=0,8214	1,04 [0,63; 1,70] p=0,8895
weiblich	31/87 (35,6%)	NA [4,86; NA]	21/76 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,74; 2,83] p=0,2758	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2792	8,00% [-6,20%; 22,20%] p=0,2703	1,21 [0,69; 2,10] p=0,5067
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1562								
<65 Jahre	39/108 (36,1%)	NA [4,89; NA]	23/97 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,99; 3,35] p=0,0542	1,52 [0,98; 2,36] p=0,0588	12,40% [0,00%; 24,80%] p=0,0500	1,46 [0,87; 2,45] p=0,1495
>=65 Jahre	23/87 (26,4%)	NA [12,95; NA]	30/96 (31,3%)	NA [11,34; NA]	0,79 [0,42; 1,50] p=0,4747	0,85 [0,53; 1,34] p=0,4753	-4,80% [-17,90%; 8,30%] p=0,4717	0,81 [0,47; 1,41] p=0,4641
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8211								
weiß	43/151 (28,5%)	NA [NA; NA]	34/143 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,76; 2,15] p=0,3604	1,20 [0,81; 1,76] p=0,3613	4,70% [-5,30%; 14,70%] p=0,3581	1,15 [0,73; 1,80] p=0,5489
asiatisch	15/30 (50,0%)	7,59 [1,48; NA]	11/34 (32,4%)	NA [1,15; NA]	2,09 [0,76; 5,76] p=0,1547	1,54 [0,84; 2,83] p=0,1575	17,60% [-6,20%; 41,50%] p=0,1465	1,35 [0,62; 2,94] p=0,4506

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	4/14 (28,6%)	4,70 [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	3,29 [1,05; NA]	0,40 [0,09; 1,83] p=0,2399	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2544	-21,40% [-55,50%; 12,60%] p=0,2176	0,97 [0,29; 3,23] p=0,9563
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8602								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	12,95 [3,35; NA]	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,72; 3,06] p=0,2808	1,31 [0,80; 2,13] p=0,2798	8,70% [-7,10%; 24,50%] p=0,2799	1,27 [0,70; 2,29] p=0,4340
>65 kg bis 85 kg	28/96 (29,2%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [11,34; NA]	1,11 [0,57; 2,19] p=0,7593	1,08 [0,66; 1,76] p=0,7592	2,10% [-11,50%; 15,70%] p=0,7579	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9254
>85 kg	11/37 (29,7%)	NA [3,29; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,06] p=0,7601	1,11 [0,56; 2,23] p=0,7584	3,10% [-16,50%; 22,70%] p=0,7593	1,18 [0,52; 2,67] p=0,6975
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2369								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [2,86; NA]	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,67; 4,08] p=0,2811	1,41 [0,75; 2,67] p=0,2856	10,60% [-8,40%; 29,50%] p=0,2732	1,51 [0,71; 3,22] p=0,2896
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	NA [4,73; NA]	22/80 (27,5%)	NA [11,34; NA]	1,54 [0,78; 3,03] p=0,2129	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2145	9,30% [-5,30%; 23,90%] p=0,2100	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2782
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	17/72 (23,6%)	NA [NA; NA]	20/70 (28,6%)	NA [3,94; NA]	0,77 [0,36; 1,64] p=0,5023	0,83 [0,47; 1,44] p=0,5019	-5,00% [-19,40%; 9,50%] p=0,5005	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3463
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1012								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	48/147 (32,7%)	NA [12,95; NA]	46/146 (31,5%)	NA [11,34; NA]	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8338	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8336	1,10% [-9,50%; 11,80%] p=0,8335	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8067
Liste B	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,85; 6,50] p=0,0954	1,96 [0,87; 4,42] p=0,1053	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0880	2,18 [0,88; 5,41] p=0,0921
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9452								
<60 ml/min	22/69 (31,9%)	NA [3,35; NA]	18/62 (29,0%)	NA [3,71; NA]	1,14 [0,54; 2,41] p=0,7245	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7240	2,90% [-12,90%; 18,60%] p=0,7229	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6902
>=60 ml/min	40/126 (31,7%)	NA [NA; NA]	35/131 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,19] p=0,3763	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3764	5,00% [-6,10%; 16,10%] p=0,3751	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6358
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2860								
ja	42/140 (30,0%)	NA [NA; NA]	38/137 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,66; 1,88] p=0,6784	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6780	2,30% [-8,40%; 12,90%] p=0,6776	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9415
nein	20/55 (36,4%)	NA [2,86; NA]	15/56 (26,8%)	NA [11,34; NA]	1,56 [0,70; 3,50] p=0,2797	1,36 [0,78; 2,37] p=0,2817	9,60% [-7,60%; 26,80%] p=0,2753	1,55 [0,79; 3,03] p=0,2004
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1557								
Stadium I	16/39 (41,0%)	NA [1,48; NA]	7/36 (19,4%)	NA [11,34; NA]	2,88 [1,01; 8,18] p=0,0443	2,11 [0,98; 4,53] p=0,0554	21,60% [1,40%; 41,70%] p=0,0357	2,11 [0,87; 5,13] p=0,0998

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [12,95; NA]	20/60 (33,3%)	NA [3,71; NA]	0,95 [0,44; 2,06] p=0,8919	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8915	-1,20% [-18,30%; 15,90%] p=0,8914	0,86 [0,45; 1,63] p=0,6378
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [4,70; NA]	1,61 [0,37; 7,05] p=0,5275	1,42 [0,48; 4,22] p=0,5269	9,40% [-19,00%; 37,70%] p=0,5182	2,19 [0,61; 7,76] p=0,2266
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7369								
anomal	5/11 (45,5%)	NA [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	2,07 [1,05; NA]	0,95 [0,20; 4,54] p=0,9521	0,97 [0,42; 2,26] p=0,9512	-1,20% [-40,00%; 37,60%] p=0,9511	1,05 [0,33; 3,32] p=0,9337
normal	57/184 (31,0%)	NA [NA; NA]	46/178 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2796	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2807	5,10% [-4,10%; 14,40%] p=0,2777	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4361
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6365								
ja	61/184 (33,2%)	NA [NA; NA]	48/171 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,81; 2,00] p=0,3003	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3016	5,10% [-4,50%; 14,70%] p=0,2981	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4353
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	5/22 (22,7%)	3,68 [1,05; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,62 [0,07; 5,45] p=0,6666
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5366								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [9,36; NA]	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,63] p=0,8167	1,08 [0,57; 2,04] p=0,8158	2,00% [-14,80%; 18,80%] p=0,8159	1,14 [0,54; 2,39] p=0,7356

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	12/44 (27,3%)	NA [12,95; NA]	16/52 (30,8%)	NA [11,34; NA]	0,84 [0,35; 2,05] p=0,7087	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7082	-3,50% [-21,70%; 14,70%] p=0,7062	0,79 [0,37; 1,68] p=0,5449
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9045								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [0,99; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5612	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592	1,20 [0,37; 3,93] p=0,7650
Standardrisiko	42/138 (30,4%)	NA [NA; NA]	42/147 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,66; 1,82] p=0,7307	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7302	1,90% [-8,70%; 12,50%] p=0,7303	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8537
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2088								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [12,95; NA]	16/71 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,89; 3,66] p=0,0999	1,53 [0,91; 2,56] p=0,1077	11,90% [-1,90%; 25,70%] p=0,0911	1,55 [0,85; 2,84] p=0,1524
ECOG-PS >=1	31/105 (29,5%)	NA [NA; NA]	37/122 (30,3%)	NA [11,34; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8953	0,97 [0,65; 1,45] p=0,8951	-0,80% [-12,70%; 11,10%] p=0,8950	0,94 [0,58; 1,51] p=0,7951
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	17,61 [9,43; NA]	56/193 (29,0%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,97; 2,25] p=0,0685	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0717	8,80% [-0,70%; 18,20%] p=0,0685	1,17 [0,83; 1,67] p=0,3733
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6356								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	44/108 (40,7%)	11,27 [7,62; NA]	39/117 (33,3%)	17,35 [11,30; NA]	1,38 [0,80; 2,37] p=0,2510	1,22 [0,87; 1,72] p=0,2510	7,40% [-5,20%; 20,00%] p=0,2493	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4678
weiblich	30/87 (34,5%)	NA [5,65; NA]	17/76 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,91; 3,67] p=0,0895	1,54 [0,93; 2,56] p=0,0957	12,10% [-1,60%; 25,80%] p=0,0829	1,48 [0,82; 2,69] p=0,1941
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0436								
<65 Jahre	41/108 (38,0%)	NA [9,20; NA]	34/97 (35,1%)	NA [5,52; NA]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6664	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6663	2,90% [-10,30%; 16,10%] p=0,6652	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6210
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	12,95 [5,82; NA]	22/96 (22,9%)	NA [17,35; NA]	2,06 [1,08; 3,91] p=0,0274	1,66 [1,05; 2,61] p=0,0299	15,00% [1,80%; 28,20%] p=0,0260	1,81 [1,05; 3,10] p=0,0319
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5497								
weiß	56/151 (37,1%)	17,61 [9,43; NA]	37/143 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,02; 2,78] p=0,0391	1,43 [1,01; 2,03] p=0,0418	11,20% [0,70%; 21,70%] p=0,0369	1,36 [0,90; 2,06] p=0,1493
asiatisch	13/30 (43,3%)	12,95 [2,86; NA]	13/34 (38,2%)	17,35 [1,02; 17,35]	1,24 [0,45; 3,36] p=0,6810	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6784	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6785	0,89 [0,41; 1,92] p=0,7690
andere	5/14 (35,7%)	4,24 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	6,90 [1,05; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,76 [0,53; 5,80] p=0,3535
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8997								

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	26/62 (41,9%)	12,95 [2,14; NA]	23/74 (31,1%)	17,35 [6,90; NA]	1,60 [0,79; 3,24] p=0,1908	1,35 [0,86; 2,11] p=0,1903	10,90% [-5,30%; 27,00%] p=0,1888	1,33 [0,76; 2,34] p=0,3137
>65 kg bis 85 kg	33/96 (34,4%)	17,61 [9,46; NA]	19/74 (25,7%)	NA [11,34; NA]	1,52 [0,78; 2,96] p=0,2237	1,34 [0,83; 2,15] p=0,2297	8,70% [-5,10%; 22,50%] p=0,2153	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6644
>85 kg	15/37 (40,5%)	11,11 [1,91; NA]	14/45 (31,1%)	NA [7,49; NA]	1,51 [0,61; 3,75] p=0,3771	1,30 [0,73; 2,34] p=0,3744	9,40% [-11,40%; 30,20%] p=0,3746	1,48 [0,71; 3,07] p=0,2961
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8933								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [9,20; NA]	12/43 (27,9%)	NA [11,30; NA]	1,46 [0,60; 3,58] p=0,4047	1,30 [0,70; 2,39] p=0,4065	8,30% [-10,90%; 27,50%] p=0,3988	1,22 [0,58; 2,55] p=0,6037
Mayo-Stadium II	26/76 (34,2%)	NA [9,43; NA]	24/80 (30,0%)	NA [11,34; NA]	1,21 [0,62; 2,38] p=0,5745	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5736	4,20% [-10,40%; 18,90%] p=0,5732	1,11 [0,64; 1,94] p=0,7124
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	7,62 [1,91; NA]	20/70 (28,6%)	NA [6,90; NA]	1,89 [0,94; 3,80] p=0,0731	1,51 [0,95; 2,38] p=0,0778	14,50% [-1,10%; 30,10%] p=0,0685	1,38 [0,78; 2,43] p=0,2682
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0085								
Liste A	53/147 (36,1%)	17,61 [9,43; NA]	49/146 (33,6%)	17,35 [7,49; NA]	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6548	1,07 [0,79; 1,47] p=0,6545	2,50% [-8,40%; 13,40%] p=0,6541	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7217

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [1,94; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	4,44 [1,66; 11,90] p=0,0022	2,94 [1,38; 6,25] p=0,0051	28,90% [11,50%; 46,20%] p=0,0011	3,39 [1,44; 7,99] p=0,0053
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2411								
<60 ml/min	27/69 (39,1%)	11,27 [3,71; NA]	15/62 (24,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,95; 4,29] p=0,0685	1,62 [0,95; 2,75] p=0,0753	14,90% [-0,80%; 30,60%] p=0,0621	1,71 [0,91; 3,21] p=0,0974
>=60 ml/min	47/126 (37,3%)	NA [9,23; NA]	41/131 (31,3%)	17,35 [11,30; NA]	1,31 [0,78; 2,19] p=0,3115	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3117	6,00% [-5,60%; 17,60%] p=0,3100	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7501
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5392								
ja	56/140 (40,0%)	12,95 [3,81; NA]	39/137 (28,5%)	NA [7,49; NA]	1,68 [1,01; 2,77] p=0,0436	1,41 [1,01; 1,96] p=0,0460	11,50% [0,40%; 22,60%] p=0,0415	1,33 [0,89; 2,01] p=0,1680
nein	18/55 (32,7%)	NA [9,23; NA]	17/56 (30,4%)	17,35 [11,34; NA]	1,12 [0,50; 2,49] p=0,7891	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7882	2,40% [-14,90%; 19,70%] p=0,7881	1,01 [0,52; 1,97] p=0,9667
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1485								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [2,14; NA]	8/36 (22,2%)	NA [11,30; NA]	1,96 [0,70; 5,45] p=0,1967	1,61 [0,77; 3,39] p=0,2047	13,70% [-6,60%; 34,00%] p=0,1862	1,60 [0,67; 3,82] p=0,2891
Stadium II	22/56 (39,3%)	17,61 [9,23; NA]	20/60 (33,3%)	NA [2,83; NA]	1,29 [0,61; 2,76] p=0,5069	1,18 [0,73; 1,91] p=0,5056	6,00% [-11,50%; 23,40%] p=0,5047	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9284

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	9/19 (47,4%)	3,27 [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [2,83; NA]	3,15 [0,75; 13,17] p=0,1142	2,13 [0,80; 5,71] p=0,1323	25,10% [-4,40%; 54,70%] p=0,0953	3,61 [1,11; 11,75] p=0,0332
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7522								
anomal	6/11 (54,5%)	8,38 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	1,80 [0,37; 8,68] p=0,4711	1,36 [0,60; 3,10] p=0,4594	14,50% [-23,90%; 53,00%] p=0,4587	1,04 [0,32; 3,42] p=0,9507
normal	68/184 (37,0%)	17,61 [9,43; NA]	50/178 (28,1%)	NA [17,35; NA]	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0724	1,32 [0,97; 1,78] p=0,0745	8,90% [-0,70%; 18,50%] p=0,0704	1,26 [0,88; 1,82] p=0,2096
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7044								
ja	72/184 (39,1%)	17,61 [9,43; NA]	52/171 (30,4%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,95; 2,29] p=0,0855	1,29 [0,96; 1,72] p=0,0879	8,70% [-1,10%; 18,60%] p=0,0831	1,23 [0,86; 1,76] p=0,2546
nein	2/11 (18,2%)	9,23 [1,12; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	1,00 [0,15; 6,53] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,64] p=1,0000	0,00% [-27,90%; 27,90%] p=1,0000	1,35 [0,22; 8,44] p=0,7493
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0507								
anomal	22/51 (43,1%)	11,11 [2,07; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,17; 6,34] p=0,0194	1,98 [1,09; 3,57] p=0,0238	21,30% [3,90%; 38,80%] p=0,0165	2,08 [1,03; 4,21] p=0,0410
normal	17/44 (38,6%)	17,61 [5,58; NA]	20/52 (38,5%)	11,34 [2,83; 17,35]	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9861	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9860	0,20% [-19,40%; 19,70%] p=0,9860	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5039

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,1197								
Hochrisiko	4/17 (23,5%)	NA [1,87; NA]	6/19 (31,6%)	11,30 [1,08; NA]	0,67 [0,15; 2,93] p=0,5956	0,74 [0,25; 2,20] p=0,5943	-8,00% [-37,10%; 21,00%] p=0,5870	0,55 [0,15; 1,97] p=0,3566
Standardrisiko	59/138 (42,8%)	11,04 [5,65; NA]	44/147 (29,9%)	NA [17,35; NA]	1,75 [1,07; 2,85] p=0,0246	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0259	12,80% [1,70%; 23,90%] p=0,0234	1,40 [0,95; 2,07] p=0,0921
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8745								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [9,46; NA]	18/71 (25,4%)	NA [17,35; NA]	1,55 [0,78; 3,08] p=0,2146	1,36 [0,83; 2,22] p=0,2206	9,10% [-5,00%; 23,20%] p=0,2062	1,35 [0,75; 2,41] p=0,3147
ECOG-PS >=1	43/105 (41,0%)	11,04 [3,71; NA]	38/122 (31,1%)	NA [7,49; NA]	1,53 [0,89; 2,65] p=0,1250	1,31 [0,93; 1,86] p=0,1252	9,80% [-2,70%; 22,30%] p=0,1239	1,24 [0,80; 1,93] p=0,3300

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	102/195 (52,3%)	4,70 [2,83; 7,36]	112/193 (58,0%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,80 [0,54; 1,19] p=0,2733	0,91 [0,76; 1,08] p=0,2765	-5,50% [-15,50%; 4,40%] p=0,2757	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2950
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8836								
männlich	54/108 (50,0%)	4,70 [2,30; 11,04]	67/117 (57,3%)	2,92 [1,97; 4,27]	0,75 [0,44; 1,26] p=0,2759	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2780	-7,30% [-20,30%; 5,70%] p=0,2738	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2229
weiblich	48/87 (55,2%)	3,94 [1,97; 7,39]	45/76 (59,2%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,85 [0,46; 1,58] p=0,6045	0,93 [0,71; 1,22] p=0,6026	-4,00% [-19,20%; 11,20%] p=0,6028	0,82 [0,54; 1,23] p=0,3354
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0362								
<65 Jahre	60/108 (55,6%)	3,94 [2,17; 7,36]	51/97 (52,6%)	3,78 [2,83; 11,53]	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6699	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6699	3,00% [-10,70%; 16,60%] p=0,6691	1,07 [0,73; 1,55] p=0,7385
\geq 65 Jahre	42/87 (48,3%)	4,96 [2,23; 11,04]	61/96 (63,5%)	1,97 [1,84; 2,92]	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0381	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0422	-15,30% [-29,50%; -1,00%] p=0,0357	0,60 [0,41; 0,90] p=0,0125

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9980								
weiß	81/151 (53,6%)	4,70 [2,83; 7,39]	84/143 (58,7%)	2,89 [2,23; 3,75]	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3794	0,91 [0,75; 1,12] p=0,3786	-5,10% [-16,40%; 6,20%] p=0,3777	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1323
asiatisch	18/30 (60,0%)	2,17 [1,08; 9,33]	22/34 (64,7%)	1,94 [1,22; 3,78]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7002	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6995	-4,70% [-28,50%; 19,10%] p=0,6981	0,84 [0,45; 1,57] p=0,5855
andere	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,05; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	0,88 [0,22; 3,54] p=0,8559
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0407								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	5,58 [2,30; NA]	46/74 (62,2%)	2,79 [1,91; 3,29]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1084	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1162	-13,80% [-30,40%; 2,90%] p=0,1047	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0497
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	2,79 [1,94; 5,13]	37/74 (50,0%)	4,27 [2,79; 14,55]	1,40 [0,76; 2,58] p=0,2806	1,17 [0,88; 1,55] p=0,2869	8,30% [-6,70%; 23,40%] p=0,2784	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3798
>85 kg	16/37 (43,2%)	7,42 [2,96; NA]	29/45 (64,4%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,42 [0,17; 1,03] p=0,0564	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0678	-21,20% [-42,40%; 0,00%] p=0,0502	0,51 [0,27; 0,94] p=0,0303
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8663								
Mayo-Stadium I	27/47 (57,4%)	4,70 [1,97; 7,42]	28/43 (65,1%)	2,92 [1,94; 4,63]	0,72 [0,31; 1,70] p=0,4585	0,88 [0,64; 1,23] p=0,4557	-7,70% [-27,70%; 12,40%] p=0,4538	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4612

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	5,13 [2,83; 9,66]	46/80 (57,5%)	2,92 [1,97; 4,99]	0,87 [0,46; 1,63] p=0,6562	0,94 [0,71; 1,24] p=0,6558	-3,60% [-19,10%; 12,00%] p=0,6550	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4879
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	34/72 (47,2%)	3,09 [1,91; NA]	38/70 (54,3%)	2,79 [1,91; 3,78]	0,75 [0,39; 1,46] p=0,4016	0,87 [0,63; 1,20] p=0,4010	-7,10% [-23,50%; 9,30%] p=0,3987	0,76 [0,48; 1,22] p=0,2555
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1343								
Liste A	83/147 (56,5%)	3,75 [2,00; 6,28]	84/146 (57,5%)	2,89 [2,10; 3,78]	0,96 [0,60; 1,52] p=0,8533	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8530	-1,10% [-12,40%; 10,30%] p=0,8530	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5423
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,71; NA]	28/47 (59,6%)	2,83 [1,91; 6,24]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0526	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0573	-20,00% [-39,70%; -0,30%] p=0,0467	0,56 [0,31; 1,00] p=0,0488
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2695								
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	3,75 [1,94; NA]	38/62 (61,3%)	2,92 [1,81; 4,27]	0,55 [0,27; 1,10] p=0,0888	0,76 [0,55; 1,04] p=0,0894	-14,90% [-31,80%; 2,00%] p=0,0836	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0745
>=60 ml/min	70/126 (55,6%)	4,70 [2,83; 7,39]	74/131 (56,5%)	2,89 [2,10; 3,84]	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8805	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8803	-0,90% [-13,10%; 11,20%] p=0,8803	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5123
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9529								
ja	71/140 (50,7%)	3,94 [2,30; 7,62]	76/137 (55,5%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4282	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4278	-4,80% [-16,50%; 7,00%] p=0,4268	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2383

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	31/55 (56,4%)	4,70 [2,00; 12,26]	36/56 (64,3%)	2,92 [1,91; 4,76]	0,72 [0,33; 1,54] p=0,3957	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3959	-7,90% [-26,10%; 10,20%] p=0,3922	0,79 [0,49; 1,29] p=0,3504
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3333								
Stadium I	21/39 (53,8%)	4,70 [1,97; NA]	19/36 (52,8%)	1,97 [1,91; 14,55]	1,04 [0,42; 2,59] p=0,9267	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9262	1,10% [-21,50%; 23,70%] p=0,9262	0,75 [0,40; 1,40] p=0,3638
Stadium II	35/56 (62,5%)	2,20 [1,91; 7,42]	35/60 (58,3%)	2,83 [1,91; 4,86]	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6481	1,07 [0,80; 1,44] p=0,6464	4,20% [-13,60%; 22,00%] p=0,6461	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8745
Stadium III	9/19 (47,4%)	5,58 [1,91; NA]	15/18 (83,3%)	2,92 [0,99; 4,67]	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0239	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0322	-36,00% [-64,30%; -7,70%] p=0,0127	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0662
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2587								
anomal	7/11 (63,6%)	4,21 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	4,27 [1,87; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,40 [0,46; 4,24] p=0,5486
normal	95/184 (51,6%)	4,70 [2,83; 7,42]	106/178 (59,6%)	2,83 [2,10; 3,75]	0,72 [0,48; 1,10] p=0,1301	0,87 [0,72; 1,04] p=0,1305	-7,90% [-18,10%; 2,30%] p=0,1282	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0765
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4692								
ja	99/184 (53,8%)	4,70 [2,83; 7,36]	102/171 (59,6%)	2,89 [2,07; 3,78]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2676	0,90 [0,75; 1,08] p=0,2667	-5,80% [-16,10%; 4,40%] p=0,2658	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1361

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	3/11 (27,3%)	2,96 [0,95; 12,26]	10/22 (45,5%)	2,83 [1,94; 3,81]	0,45 [0,09; 2,16] p=0,3211	0,60 [0,21; 1,75] p=0,3486	-18,20% [-51,70%; 15,40%] p=0,2881	0,70 [0,15; 3,25] p=0,6486
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2657								
anomal	24/51 (47,1%)	7,42 [1,94; NA]	34/55 (61,8%)	2,83 [1,87; 4,27]	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1290	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1349	-14,80% [-33,50%; 4,00%] p=0,1234	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0903
normal	24/44 (54,5%)	3,71 [1,91; 9,33]	30/52 (57,7%)	2,92 [1,94; 6,24]	0,88 [0,39; 1,98] p=0,7580	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7576	-3,10% [-23,10%; 16,80%] p=0,7568	0,96 [0,56; 1,64] p=0,8751
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4572								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,94 [1,02; NA]	13/19 (68,4%)	2,02 [1,08; 3,75]	0,52 [0,13; 2,02] p=0,3483	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3540	-15,50% [-47,10%; 16,10%] p=0,3373	0,53 [0,22; 1,29] p=0,1599
Standardrisiko	69/138 (50,0%)	5,13 [2,83; 9,33]	82/147 (55,8%)	2,92 [1,97; 4,67]	0,79 [0,50; 1,26] p=0,3292	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3303	-5,80% [-17,40%; 5,80%] p=0,3276	0,81 [0,58; 1,11] p=0,1903
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7168								
ECOG-PS 0	50/90 (55,6%)	4,70 [2,00; 7,42]	42/71 (59,2%)	2,92 [1,97; 4,67]	0,86 [0,46; 1,62] p=0,6478	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6454	-3,60% [-19,00%; 11,80%] p=0,6462	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4192
ECOG-PS \geq 1	52/105 (49,5%)	4,73 [2,79; 9,66]	70/122 (57,4%)	2,83 [1,97; 3,78]	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2378	0,86 [0,68; 1,10] p=0,2415	-7,90% [-20,80%; 5,10%] p=0,2357	0,78 [0,54; 1,12] p=0,1778

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte								
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/195 (56,9%)	2,30 [1,91; 4,57]	121/193 (62,7%)	2,83 [1,97; 3,68]	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2652	0,91 [0,78; 1,07] p=0,2629	-5,50% [-15,20%; 4,10%] p=0,2619	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4446
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0641								
männlich	64/108 (59,3%)	1,91 [1,08; 3,84]	71/117 (60,7%)	2,86 [1,97; 3,81]	0,94 [0,55; 1,61] p=0,8279	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8276	-1,40% [-14,20%; 11,40%] p=0,8275	1,09 [0,78; 1,54] p=0,5990
weiblich	47/87 (54,0%)	4,14 [1,97; 9,33]	50/76 (65,8%)	2,10 [1,91; 3,38]	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1280	0,82 [0,64; 1,06] p=0,1264	-11,80% [-26,70%; 3,20%] p=0,1229	0,65 [0,43; 0,97] p=0,0336
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6308								
<65 Jahre	62/108 (57,4%)	3,75 [1,97; 4,89]	55/97 (56,7%)	3,38 [2,14; 4,67]	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9189	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9188	0,70% [-12,90%; 14,30%] p=0,9187	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8173
>=65 Jahre	49/87 (56,3%)	1,91 [1,22; 4,67]	66/96 (68,8%)	1,97 [1,87; 3,22]	0,59 [0,32; 1,07] p=0,0831	0,82 [0,65; 1,03] p=0,0879	-12,40% [-26,40%; 1,50%] p=0,0808	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3878
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7015								
weiß	86/151 (57,0%)	2,83 [1,94; 4,70]	92/143 (64,3%)	2,79 [1,91; 3,52]	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1963	0,89 [0,74; 1,06] p=0,1959	-7,40% [-18,50%; 3,80%] p=0,1938	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2079

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	21/30 (70,0%)	1,91 [1,15; 4,57]	23/34 (67,6%)	2,83 [1,87; 3,78]	1,12 [0,39; 3,23] p=0,8406	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8391	2,40% [-20,40%; 25,10%] p=0,8391	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8560
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,97; NA]	0,67 [0,14; 3,11] p=0,6109	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6091	-8,90% [-42,40%; 24,60%] p=0,6015	1,50 [0,42; 5,35] p=0,5364
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5356								
<=65 kg	34/62 (54,8%)	4,14 [1,91; 12,26]	47/74 (63,5%)	2,83 [1,91; 3,91]	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3064	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3114	-8,70% [-25,20%; 7,90%] p=0,3041	0,77 [0,50; 1,20] p=0,2515
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	1,94 [1,05; 4,89]	42/74 (56,8%)	3,75 [1,91; 4,14]	1,07 [0,58; 1,97] p=0,8371	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8370	1,60% [-13,40%; 16,60%] p=0,8367	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7763
>85 kg	21/37 (56,8%)	2,04 [1,28; 6,50]	32/45 (71,1%)	2,10 [1,45; 3,38]	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1788	0,80 [0,57; 1,12] p=0,1902	-14,40% [-35,10%; 6,40%] p=0,1749	0,78 [0,45; 1,36] p=0,3891
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4248								
Mayo-Stadium I	26/47 (55,3%)	3,78 [1,15; NA]	29/43 (67,4%)	2,86 [1,91; 4,67]	0,60 [0,25; 1,41] p=0,2413	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2398	-12,10% [-32,10%; 7,80%] p=0,2338	0,82 [0,48; 1,41] p=0,4796
Mayo-Stadium II	49/76 (64,5%)	2,30 [1,91; 4,60]	52/80 (65,0%)	3,22 [1,94; 4,01]	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9453	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9452	-0,50% [-15,50%; 14,50%] p=0,9452	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7135

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	36/72 (50,0%)	1,91 [1,28; 13,77]	40/70 (57,1%)	1,97 [1,15; 3,38]	0,75 [0,39; 1,45] p=0,3952	0,88 [0,64; 1,19] p=0,3946	-7,10% [-23,50%; 9,20%] p=0,3923	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2866
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2844								
Liste A	86/147 (58,5%)	1,97 [1,91; 4,67]	88/146 (60,3%)	2,86 [1,97; 3,78]	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7581	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7577	-1,80% [-13,00%; 9,50%] p=0,7576	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7909
Liste B	25/48 (52,1%)	2,89 [1,05; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,08; 3,68]	0,46 [0,20; 1,07] p=0,0715	0,74 [0,53; 1,03] p=0,0753	-18,10% [-37,40%; 1,10%] p=0,0649	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1823
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7922								
<60 ml/min	38/69 (55,1%)	1,97 [1,87; 4,57]	38/62 (61,3%)	2,83 [1,87; 4,01]	0,77 [0,39; 1,55] p=0,4732	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4709	-6,20% [-23,10%; 10,70%] p=0,4702	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6458
>=60 ml/min	73/126 (57,9%)	2,89 [1,91; 4,89]	83/131 (63,4%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,80 [0,48; 1,31] p=0,3746	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3751	-5,40% [-17,40%; 6,50%] p=0,3731	0,86 [0,62; 1,17] p=0,3352
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6522								
ja	80/140 (57,1%)	2,04 [1,91; 4,14]	86/137 (62,8%)	2,83 [1,91; 3,68]	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3399	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3396	-5,60% [-17,20%; 5,90%] p=0,3381	0,85 [0,62; 1,15] p=0,2836
nein	31/55 (56,4%)	2,86 [1,22; 12,26]	35/56 (62,5%)	2,86 [1,94; 6,50]	0,78 [0,36; 1,66] p=0,5122	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5116	-6,10% [-24,40%; 12,10%] p=0,5096	0,97 [0,59; 1,57] p=0,8881

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3912								
Stadium I	28/39 (71,8%)	1,56 [1,02; 1,97]	23/36 (63,9%)	1,94 [1,02; 3,75]	1,44 [0,54; 3,81] p=0,4664	1,12 [0,82; 1,54] p=0,4674	7,90% [-13,20%; 29,00%] p=0,4629	1,14 [0,65; 1,99] p=0,6432
Stadium II	35/56 (62,5%)	1,92 [1,08; 6,50]	42/60 (70,0%)	1,97 [1,87; 3,52]	0,71 [0,33; 1,55] p=0,3949	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3964	-7,50% [-24,70%; 9,70%] p=0,3923	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4488
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,98 [1,02; NA]	16/18 (88,9%)	2,00 [0,99; 3,68]	0,14 [0,03; 0,78] p=0,0174	0,59 [0,38; 0,94] p=0,0245	-36,30% [-63,00%; -9,50%] p=0,0079	0,55 [0,25; 1,23] p=0,1466
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5667								
anomal	6/11 (54,5%)	3,25 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	4,27 [1,08; NA]	1,80 [0,37; 8,68] p=0,4711	1,36 [0,60; 3,10] p=0,4594	14,50% [-23,90%; 53,00%] p=0,4587	1,27 [0,41; 3,95] p=0,6793
normal	105/184 (57,1%)	2,30 [1,91; 4,60]	115/178 (64,6%)	2,83 [1,94; 3,38]	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1423	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1426	-7,50% [-17,60%; 2,50%] p=0,1404	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2856
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5776								
ja	108/184 (58,7%)	2,69 [1,91; 4,57]	110/171 (64,3%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,79 [0,51; 1,21] p=0,2768	0,91 [0,77; 1,08] p=0,2758	-5,60% [-15,70%; 4,50%] p=0,2748	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3792
nein	3/11 (27,3%)	2,04 [0,95; 12,26]	11/22 (50,0%)	2,40 [1,05; 4,01]	0,38 [0,08; 1,80] p=0,2201	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2586	-22,70% [-56,30%; 10,90%] p=0,1850	1,15 [0,31; 4,28] p=0,8343

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3937								
anomal	27/51 (52,9%)	1,97 [1,02; NA]	38/55 (69,1%)	1,91 [1,05; 2,83]	0,50 [0,23; 1,11] p=0,0896	0,77 [0,56; 1,05] p=0,0959	-16,10% [-34,50%; 2,20%] p=0,0846	0,69 [0,42; 1,13] p=0,1370
normal	25/44 (56,8%)	2,76 [1,87; 9,33]	36/52 (69,2%)	2,89 [1,97; 3,91]	0,58 [0,25; 1,35] p=0,2104	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2188	-12,40% [-31,70%; 6,90%] p=0,2069	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5122
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6486								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	2,83 [0,99; NA]	12/19 (63,2%)	2,10 [1,45; 3,52]	0,83 [0,22; 3,19] p=0,7929	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7909	-4,30% [-36,20%; 27,60%] p=0,7900	0,69 [0,29; 1,66] p=0,4044
Standardrisiko	78/138 (56,5%)	2,04 [1,91; 4,60]	96/147 (65,3%)	2,40 [1,91; 3,75]	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1292	0,86 [0,72; 1,04] p=0,1318	-8,80% [-20,10%; 2,50%] p=0,1275	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2864
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7684								
ECOG-PS 0	59/90 (65,6%)	2,00 [1,91; 4,57]	49/71 (69,0%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,85 [0,44; 1,66] p=0,6439	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6411	-3,50% [-18,00%; 11,10%] p=0,6416	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5630
ECOG-PS \geq 1	52/105 (49,5%)	2,83 [1,87; 6,54]	72/122 (59,0%)	2,83 [1,97; 3,78]	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1530	0,84 [0,66; 1,07] p=0,1576	-9,50% [-22,40%; 3,50%] p=0,1507	0,85 [0,60; 1,22] p=0,3825

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte								
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7924								
männlich	35/108 (32,4%)	17,61 [17,61; NA]	50/117 (42,7%)	8,21 [3,81; NA]	0,64 [0,37; 1,11] p=0,1112	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1148	-10,30% [-22,90%; 2,30%] p=0,1076	0,70 [0,46; 1,09] p=0,1176
weiblich	29/87 (33,3%)	NA [7,39; NA]	32/76 (42,1%)	4,93 [3,38; NA]	0,69 [0,36; 1,30] p=0,2498	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2491	-8,80% [-23,60%; 6,10%] p=0,2478	0,65 [0,39; 1,07] p=0,0901
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6247								
<65 Jahre	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	36/97 (37,1%)	11,53 [4,01; NA]	0,68 [0,38; 1,23] p=0,2011	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2015	-8,40% [-21,30%; 4,40%] p=0,1997	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0841
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	17,61 [3,75; NA]	46/96 (47,9%)	4,63 [3,75; 12,22]	0,66 [0,37; 1,20] p=0,1744	0,79 [0,56; 1,11] p=0,1782	-10,00% [-24,30%; 4,30%] p=0,1704	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2536
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9653								
weiß	52/151 (34,4%)	17,61 [11,86; NA]	61/143 (42,7%)	4,93 [4,04; NA]	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1482	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1490	-8,20% [-19,30%; 2,90%] p=0,1465	0,69 [0,48; 1,00] p=0,0515

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [1,97; NA]	15/34 (44,1%)	3,91 [2,86; NA]	0,63 [0,23; 1,75] p=0,3813	0,76 [0,40; 1,42] p=0,3846	-10,80% [-34,50%; 12,90%] p=0,3731	0,72 [0,32; 1,60] p=0,4183
andere	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,94; NA]	0,28 [0,05; 1,69] p=0,1584	0,38 [0,09; 1,59] p=0,1861	-23,20% [-53,20%; 6,80%] p=0,1291	0,63 [0,13; 3,12] p=0,5666
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3186								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	NA [7,39; NA]	36/74 (48,6%)	4,67 [2,86; 12,22]	0,43 [0,21; 0,88] p=0,0203	0,60 [0,38; 0,94] p=0,0259	-19,60% [-35,70%; -3,60%] p=0,0165	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0272
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	17,61 [4,60; NA]	28/74 (37,8%)	NA [3,78; NA]	0,99 [0,53; 1,84] p=0,9642	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9640	-0,30% [-15,00%; 14,40%] p=0,9641	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7405
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [6,28; NA]	18/45 (40,0%)	11,53 [3,75; NA]	0,56 [0,22; 1,42] p=0,2205	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2292	-13,00% [-33,20%; 7,30%] p=0,2090	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1304
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7522								
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [7,39; NA]	17/43 (39,5%)	11,53 [2,79; NA]	0,79 [0,33; 1,86] p=0,5912	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5894	-5,50% [-25,40%; 14,40%] p=0,5890	0,69 [0,35; 1,37] p=0,2875
Mayo-Stadium II	24/76 (31,6%)	NA [6,28; NA]	35/80 (43,8%)	6,31 [4,04; NA]	0,59 [0,31; 1,14] p=0,1183	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1226	-12,20% [-27,30%; 2,90%] p=0,1136	0,76 [0,45; 1,28] p=0,3077

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	17,61 [4,80; NA]	30/70 (42,9%)	3,38 [2,83; 8,21]	0,67 [0,34; 1,32] p=0,2442	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2455	-9,50% [-25,40%; 6,40%] p=0,2405	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0579
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0253								
Liste A	52/147 (35,4%)	17,61 [7,39; NA]	56/146 (38,4%)	11,53 [4,27; NA]	0,88 [0,55; 1,42] p=0,5974	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5970	-3,00% [-14,00%; 8,10%] p=0,5966	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4019
Liste B	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/47 (55,3%)	3,75 [2,79; 12,22]	0,27 [0,11; 0,64] p=0,0027	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0049	-30,30% [-49,10%; -11,60%] p=0,0015	0,37 [0,19; 0,74] p=0,0049
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7647								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	17,61 [4,67; NA]	27/62 (43,5%)	4,93 [3,75; NA]	0,53 [0,26; 1,09] p=0,0839	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0865	-14,60% [-30,90%; 1,80%] p=0,0806	0,64 [0,36; 1,15] p=0,1364
>=60 ml/min	44/126 (34,9%)	NA [7,52; NA]	55/131 (42,0%)	4,99 [3,78; NA]	0,74 [0,45; 1,23] p=0,2456	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2471	-7,10% [-18,90%; 4,80%] p=0,2431	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0800
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6059								
ja	46/140 (32,9%)	17,61 [11,86; NA]	56/137 (40,9%)	4,93 [3,81; NA]	0,71 [0,43; 1,16] p=0,1673	0,80 [0,59; 1,10] p=0,1685	-8,00% [-19,30%; 3,30%] p=0,1653	0,73 [0,50; 1,09] p=0,1240
nein	18/55 (32,7%)	NA [7,39; NA]	26/56 (46,4%)	5,52 [2,83; NA]	0,56 [0,26; 1,21] p=0,1419	0,70 [0,44; 1,13] p=0,1464	-13,70% [-31,70%; 4,30%] p=0,1360	0,60 [0,33; 1,10] p=0,0975

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0932								
Stadium I	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	17/36 (47,2%)	3,75 [1,94; NA]	0,34 [0,12; 0,90] p=0,0292	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0359	-24,10% [-45,10%; -3,20%] p=0,0242	0,30 [0,14; 0,69] p=0,0043
Stadium II	24/56 (42,9%)	17,61 [2,83; NA]	27/60 (45,0%)	6,31 [4,63; NA]	0,92 [0,44; 1,91] p=0,8170	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8164	-2,10% [-20,20%; 15,90%] p=0,8162	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7948
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [2,00; NA]	9/18 (50,0%)	4,67 [1,08; NA]	0,36 [0,09; 1,42] p=0,1431	0,53 [0,22; 1,27] p=0,1542	-23,70% [-54,10%; 6,70%] p=0,1271	0,51 [0,17; 1,51] p=0,2220
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0510								
anomal	1/11 (9,1%)	NA [3,48; NA]	8/15 (53,3%)	4,27 [1,97; NA]	0,09 [0,01; 0,87] p=0,0216	0,17 [0,03; 1,17] p=0,0720	-44,20% [-74,70%; -13,80%] p=0,0044	0,09 [0,01; 0,72] p=0,0238
normal	63/184 (34,2%)	17,61 [11,86; NA]	74/178 (41,6%)	6,31 [4,01; NA]	0,73 [0,48; 1,12] p=0,1509	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1517	-7,30% [-17,30%; 2,60%] p=0,1494	0,76 [0,55; 1,07] p=0,1182
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8902								
ja	63/184 (34,2%)	17,61 [17,61; NA]	76/171 (44,4%)	5,52 [3,91; NA]	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0493	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0502	-10,20% [-20,30%; -0,10%] p=0,0482	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0294
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	6/22 (27,3%)	4,01 [2,23; NA]	0,27 [0,03; 2,56] p=0,2356	0,33 [0,05; 2,44] p=0,2791	-18,20% [-43,40%; 7,00%] p=0,1573	0,77 [0,09; 6,39] p=0,8046

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7330								
anomal	16/51 (31,4%)	NA [7,39; NA]	23/55 (41,8%)	4,67 [3,75; NA]	0,64 [0,29; 1,41] p=0,2674	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2711	-10,40% [-28,70%; 7,80%] p=0,2612	0,63 [0,33; 1,21] p=0,1656
normal	14/44 (31,8%)	17,61 [3,98; NA]	27/52 (51,9%)	4,67 [3,75; NA]	0,43 [0,19; 1,00] p=0,0484	0,61 [0,37; 1,02] p=0,0576	-20,10% [-39,40%; -0,80%] p=0,0415	0,53 [0,27; 1,03] p=0,0626
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6482								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	8/19 (42,1%)	2,83 [1,05; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6799	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6776	-6,80% [-38,60%; 25,00%] p=0,6743	0,52 [0,17; 1,52] p=0,2304
Standardrisiko	42/138 (30,4%)	17,61 [17,61; NA]	63/147 (42,9%)	6,31 [4,04; NA]	0,58 [0,36; 0,95] p=0,0301	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0325	-12,40% [-23,50%; -1,30%] p=0,0281	0,64 [0,43; 0,94] p=0,0231
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6076								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [7,52; NA]	26/71 (36,6%)	NA [3,75; NA]	0,91 [0,47; 1,74] p=0,7751	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7741	-2,20% [-17,10%; 12,70%] p=0,7747	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3647
ECOG-PS >=1	33/105 (31,4%)	17,61 [7,39; NA]	56/122 (45,9%)	4,80 [3,81; 11,53]	0,54 [0,31; 0,93] p=0,0263	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0299	-14,50% [-27,00%; -1,90%] p=0,0236	0,65 [0,42; 0,99] p=0,0475
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	94/195 (48,2%)	4,67 [2,83; 12,26]	106/193 (54,9%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,77 [0,52; 1,16] p=0,2114	0,88 [0,73; 1,07] p=0,2124	-6,30% [-16,20%; 3,60%] p=0,2099	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1534
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1382								
männlich	57/108 (52,8%)	2,89 [1,91; 5,88]	65/117 (55,6%)	3,84 [2,83; 5,19]	0,89 [0,53; 1,51] p=0,6768	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6766	-2,80% [-15,80%; 10,20%] p=0,6760	0,99 [0,69; 1,42] p=0,9652
weiblich	37/87 (42,5%)	12,26 [2,96; NA]	41/76 (53,9%)	2,92 [1,91; 4,93]	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1467	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1460	-11,40% [-26,70%; 3,90%] p=0,1430	0,65 [0,41; 1,01] p=0,0549
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4170								
<65 Jahre	50/108 (46,3%)	5,06 [2,83; NA]	44/97 (45,4%)	4,93 [3,38; NA]	1,04 [0,60; 1,80] p=0,8935	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8933	0,90% [-12,70%; 14,60%] p=0,8932	0,96 [0,64; 1,44] p=0,8365
>=65 Jahre	44/87 (50,6%)	3,61 [1,91; 8,84]	62/96 (64,6%)	2,76 [1,91; 3,84]	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0559	0,78 [0,61; 1,01] p=0,0603	-14,00% [-28,20%; 0,20%] p=0,0533	0,75 [0,51; 1,10] p=0,1417
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4490								
weiß	70/151 (46,4%)	5,06 [2,89; NA]	76/143 (53,1%)	3,98 [2,83; 5,19]	0,76 [0,48; 1,21] p=0,2453	0,87 [0,69; 1,10] p=0,2451	-6,80% [-18,20%; 4,60%] p=0,2435	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1450
asiatisch	17/30 (56,7%)	2,17 [1,84; NA]	22/34 (64,7%)	2,79 [1,91; 4,04]	0,71 [0,26; 1,96] p=0,5140	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5151	-8,00% [-32,00%; 15,90%] p=0,5102	0,90 [0,47; 1,69] p=0,7333

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	7/14 (50,0%)	1,91 [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	4,63 [1,02; NA]	1,00 [0,24; 4,20] p=1,0000	1,00 [0,49; 2,05] p=1,0000	0,00% [-35,90%; 35,90%] p=1,0000	1,61 [0,58; 4,48] p=0,3637
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5890								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	3,94 [1,91; NA]	45/74 (60,8%)	2,83 [1,94; 3,98]	0,57 [0,29; 1,12] p=0,1029	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1106	-14,00% [-30,70%; 2,60%] p=0,0989	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1290
>65 kg bis 85 kg	50/96 (52,1%)	4,27 [1,91; 9,33]	37/74 (50,0%)	3,84 [1,94; 8,51]	1,09 [0,59; 1,99] p=0,7882	1,04 [0,77; 1,40] p=0,7882	2,10% [-13,10%; 17,20%] p=0,7876	0,97 [0,63; 1,48] p=0,8865
>85 kg	15/37 (40,5%)	NA [2,83; NA]	24/45 (53,3%)	4,70 [3,38; 11,53]	0,60 [0,25; 1,44] p=0,2513	0,76 [0,47; 1,22] p=0,2592	-12,80% [-34,30%; 8,70%] p=0,2438	0,73 [0,38; 1,39] p=0,3342
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3419								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [3,75; NA]	20/43 (46,5%)	6,70 [2,79; NA]	0,54 [0,23; 1,27] p=0,1583	0,69 [0,41; 1,16] p=0,1608	-14,60% [-34,60%; 5,40%] p=0,1525	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1624
Mayo-Stadium II	39/76 (51,3%)	4,60 [1,97; 12,26]	44/80 (55,0%)	4,63 [2,92; 8,51]	0,86 [0,46; 1,62] p=0,6459	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6454	-3,70% [-19,30%; 12,00%] p=0,6446	1,02 [0,66; 1,57] p=0,9212
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	40/72 (55,6%)	2,83 [1,91; 4,73]	42/70 (60,0%)	1,94 [1,08; 2,83]	0,83 [0,43; 1,62] p=0,5932	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5921	-4,40% [-20,70%; 11,80%] p=0,5915	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1704
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2563								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	70/147 (47,6%)	4,80 [2,83; NA]	83/146 (56,8%)	3,71 [2,83; 4,70]	0,69 [0,43; 1,09] p=0,1144	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1157	-9,20% [-20,60%; 2,20%] p=0,1122	0,74 [0,54; 1,02] p=0,0683
Liste B	24/48 (50,0%)	2,96 [1,05; NA]	23/47 (48,9%)	4,63 [1,94; NA]	1,04 [0,47; 2,33] p=0,9179	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9174	1,10% [-19,00%; 21,20%] p=0,9174	1,12 [0,63; 1,98] p=0,7002
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5412								
<60 ml/min	37/69 (53,6%)	1,97 [1,87; 4,60]	37/62 (59,7%)	2,83 [1,91; 4,86]	0,78 [0,39; 1,56] p=0,4869	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4847	-6,10% [-23,00%; 10,90%] p=0,4841	0,93 [0,58; 1,47] p=0,7403
>=60 ml/min	57/126 (45,2%)	5,88 [3,61; NA]	69/131 (52,7%)	4,04 [2,83; 6,70]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2343	0,86 [0,67; 1,10] p=0,2358	-7,40% [-19,60%; 4,80%] p=0,2320	0,77 [0,54; 1,09] p=0,1426
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2948								
ja	74/140 (52,9%)	2,89 [1,97; 5,06]	75/137 (54,7%)	2,89 [1,97; 4,63]	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7532	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7528	-1,90% [-13,60%; 9,90%] p=0,7527	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5268
nein	20/55 (36,4%)	NA [3,75; NA]	31/56 (55,4%)	4,70 [2,83; 11,53]	0,46 [0,21; 0,99] p=0,0457	0,66 [0,43; 1,00] p=0,0506	-19,00% [-37,20%; -0,80%] p=0,0408	0,61 [0,35; 1,07] p=0,0860
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8070								
Stadium I	17/39 (43,6%)	NA [2,86; NA]	15/36 (41,7%)	1,94 [1,08; NA]	1,08 [0,43; 2,71] p=0,8673	1,05 [0,62; 1,77] p=0,8665	1,90% [-20,50%; 24,30%] p=0,8663	0,77 [0,38; 1,54] p=0,4589

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	29/56 (51,8%)	3,75 [1,91; NA]	35/60 (58,3%)	4,63 [2,83; 6,70]	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4805	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4809	-6,50% [-24,60%; 11,50%] p=0,4778	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5303
Stadium III	12/19 (63,2%)	1,87 [0,99; 4,27]	14/18 (77,8%)	2,79 [1,02; 5,78]	0,49 [0,12; 2,09] p=0,3374	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3346	-14,60% [-43,60%; 14,40%] p=0,3226	1,12 [0,52; 2,45] p=0,7697
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3124								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [1,05; NA]	8/15 (53,3%)	2,79 [1,02; NA]	0,50 [0,10; 2,46] p=0,4004	0,68 [0,27; 1,70] p=0,4114	-17,00% [-55,00%; 21,10%] p=0,3817	0,49 [0,15; 1,64] p=0,2498
normal	90/184 (48,9%)	4,60 [2,83; 9,33]	98/178 (55,1%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2428	0,89 [0,73; 1,08] p=0,2428	-6,10% [-16,40%; 4,10%] p=0,2413	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2778
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2664								
ja	91/184 (49,5%)	4,73 [2,83; NA]	99/171 (57,9%)	3,71 [2,79; 4,70]	0,71 [0,47; 1,08] p=0,1117	0,85 [0,70; 1,04] p=0,1117	-8,40% [-18,80%; 1,90%] p=0,1098	0,80 [0,60; 1,06] p=0,1209
nein	3/11 (27,3%)	3,71 [2,04; 12,26]	7/22 (31,8%)	4,93 [1,97; NA]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7920	0,86 [0,27; 2,69] p=0,7914	-4,50% [-37,30%; 28,20%] p=0,7855	1,41 [0,35; 5,64] p=0,6293
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6043								
anomal	23/51 (45,1%)	8,84 [1,91; NA]	31/55 (56,4%)	4,63 [2,30; 8,51]	0,64 [0,29; 1,37] p=0,2486	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2523	-11,30% [-30,20%; 7,70%] p=0,2434	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2597

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	23/44 (52,3%)	2,17 [1,12; NA]	32/52 (61,5%)	2,89 [1,94; 4,63]	0,69 [0,30; 1,54] p=0,3630	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3673	-9,30% [-29,10%; 10,60%] p=0,3594	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8666
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1845								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	12,26 [1,84; NA]	11/19 (57,9%)	1,91 [1,02; NA]	0,51 [0,14; 1,92] p=0,3234	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3299	-16,70% [-49,00%; 15,50%] p=0,3096	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1129
Standardrisiko	70/138 (50,7%)	3,71 [2,04; 8,84]	81/147 (55,1%)	3,75 [2,79; 4,99]	0,84 [0,53; 1,34] p=0,4601	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4605	-4,40% [-16,00%; 7,20%] p=0,4590	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5481
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3658								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	NA [2,00; NA]	39/71 (54,9%)	3,75 [2,76; 7,39]	0,66 [0,35; 1,23] p=0,1878	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1842	-10,50% [-26,00%; 5,00%] p=0,1841	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1628
ECOG-PS >=1	54/105 (51,4%)	3,71 [2,00; 5,52]	67/122 (54,9%)	3,38 [2,76; 4,93]	0,87 [0,52; 1,47] p=0,6001	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6006	-3,50% [-16,50%; 9,50%] p=0,5992	0,93 [0,65; 1,34] p=0,7095
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	5,58 [3,94; 7,85]	110/193 (57,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2447	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2467	-5,90% [-15,90%; 4,10%] p=0,2451	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0852
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6932								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	54/108 (50,0%)	5,58 [3,81; 10,25]	64/117 (54,7%)	4,27 [2,83; 8,21]	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4815	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4820	-4,70% [-17,70%; 8,30%] p=0,4801	0,76 [0,53; 1,10] p=0,1427
weiblich	45/87 (51,7%)	5,58 [2,20; 9,27]	46/76 (60,5%)	2,99 [2,23; 4,21]	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2604	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2581	-8,80% [-24,00%; 6,40%] p=0,2563	0,69 [0,46; 1,05] p=0,0822
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6271								
<65 Jahre	53/108 (49,1%)	5,98 [3,81; NA]	53/97 (54,6%)	3,71 [2,79; 6,08]	0,80 [0,46; 1,39] p=0,4271	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4255	-5,60% [-19,20%; 8,10%] p=0,4251	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0824
>=65 Jahre	46/87 (52,9%)	5,52 [3,61; 7,62]	57/96 (59,4%)	3,75 [1,97; 4,76]	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3772	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3789	-6,50% [-20,90%; 7,90%] p=0,3753	0,80 [0,54; 1,18] p=0,2550
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0841								
weiß	83/151 (55,0%)	5,55 [3,94; 7,52]	81/143 (56,6%)	3,71 [2,79; 4,99]	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7727	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7723	-1,70% [-13,00%; 9,70%] p=0,7723	0,77 [0,57; 1,05] p=0,1031
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [1,91; NA]	25/34 (73,5%)	2,99 [1,87; 4,70]	0,24 [0,08; 0,69] p=0,0072	0,54 [0,34; 0,88] p=0,0134	-33,50% [-56,50%; -10,60%] p=0,0042	0,43 [0,21; 0,85] p=0,0160
andere	4/14 (28,6%)	3,06 [1,91; NA]	4/16 (25,0%)	NA [1,02; NA]	1,20 [0,24; 6,07] p=0,8282	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8253	3,60% [-28,20%; 35,40%] p=0,8257	1,80 [0,45; 7,23] p=0,4090
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3886								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	31/62 (50,0%)	5,58 [2,20; 12,26]	49/74 (66,2%)	2,79 [1,91; 3,75]	0,51 [0,26; 1,02] p=0,0566	0,76 [0,56; 1,02] p=0,0641	-16,20% [-32,70%; 0,20%] p=0,0535	0,59 [0,38; 0,93] p=0,0228
>65 kg bis 85 kg	48/96 (50,0%)	7,42 [4,27; 10,25]	38/74 (51,4%)	4,67 [2,86; 8,51]	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8617	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8611	-1,40% [-16,50%; 13,80%] p=0,8613	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3275
>85 kg	20/37 (54,1%)	4,14 [1,94; NA]	23/45 (51,1%)	6,31 [2,43; 11,63]	1,13 [0,47; 2,69] p=0,7918	1,06 [0,70; 1,60] p=0,7901	2,90% [-18,80%; 24,60%] p=0,7904	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8738
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1647								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	NA [5,55; NA]	26/43 (60,5%)	2,86 [1,91; 6,31]	0,44 [0,19; 1,03] p=0,0589	0,67 [0,44; 1,02] p=0,0621	-20,00% [-40,30%; 0,20%] p=0,0525	0,46 [0,26; 0,84] p=0,0120
Mayo-Stadium II	38/76 (50,0%)	6,28 [3,09; 12,26]	44/80 (55,0%)	4,67 [2,92; 8,51]	0,82 [0,44; 1,53] p=0,5332	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5331	-5,00% [-20,70%; 10,70%] p=0,5314	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5291
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	42/72 (58,3%)	3,75 [2,04; 5,52]	40/70 (57,1%)	2,92 [1,94; 3,84]	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8862	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8859	1,20% [-15,10%; 17,40%] p=0,8858	0,83 [0,54; 1,28] p=0,3998
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0255								
Liste A	78/147 (53,1%)	5,36 [3,75; 7,62]	77/146 (52,7%)	4,14 [2,92; 5,82]	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9561	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9560	0,30% [-11,10%; 11,80%] p=0,9560	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4352

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	21/48 (43,8%)	5,98 [2,79; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,91; 4,21]	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0096	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0124	-26,50% [-45,60%; -7,30%] p=0,0068	0,45 [0,26; 0,78] p=0,0046
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7467								
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	4,27 [2,20; 9,23]	35/62 (56,5%)	3,38 [1,97; 4,67]	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4132	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4111	-7,20% [-24,20%; 9,90%] p=0,4100	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3673
>=60 ml/min	65/126 (51,6%)	6,28 [4,63; 9,27]	75/131 (57,3%)	3,84 [2,79; 6,08]	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3629	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3635	-5,70% [-17,80%; 6,50%] p=0,3613	0,70 [0,50; 0,98] p=0,0403
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2725								
ja	75/140 (53,6%)	4,70 [3,06; 6,28]	77/137 (56,2%)	3,71 [2,83; 4,67]	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6603	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6598	-2,60% [-14,30%; 9,10%] p=0,6596	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1968
nein	24/55 (43,6%)	9,23 [5,55; NA]	33/56 (58,9%)	4,67 [2,79; 6,31]	0,54 [0,25; 1,15] p=0,1086	0,74 [0,51; 1,07] p=0,1130	-15,30% [-33,70%; 3,10%] p=0,1029	0,58 [0,34; 0,99] p=0,0472
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6290								
Stadium I	21/39 (53,8%)	7,42 [1,94; 10,25]	22/36 (61,1%)	1,97 [1,94; 6,08]	0,74 [0,30; 1,86] p=0,5279	0,88 [0,60; 1,30] p=0,5251	-7,30% [-29,60%; 15,10%] p=0,5236	0,74 [0,41; 1,36] p=0,3392
Stadium II	29/56 (51,8%)	5,58 [3,61; NA]	33/60 (55,0%)	4,76 [2,92; 8,21]	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7299	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7292	-3,20% [-21,40%; 14,90%] p=0,7286	0,77 [0,46; 1,27] p=0,3006

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	9/19 (47,4%)	6,28 [1,91; NA]	14/18 (77,8%)	2,83 [0,99; 4,67]	0,26 [0,06; 1,07] p=0,0601	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0690	-30,40% [-60,00%; -0,90%] p=0,0437	0,44 [0,19; 1,03] p=0,0582
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0776								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	2,99 [1,97; 4,27]	0,29 [0,06; 1,46] p=0,1332	0,55 [0,23; 1,29] p=0,1670	-30,30% [-67,40%; 6,80%] p=0,1095	0,22 [0,06; 0,85] p=0,0281
normal	95/184 (51,6%)	5,55 [3,81; 7,52]	100/178 (56,2%)	3,75 [2,83; 4,99]	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3860	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3856	-4,50% [-14,80%; 5,70%] p=0,3848	0,79 [0,60; 1,05] p=0,1043
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8724								
ja	97/184 (52,7%)	5,58 [3,81; 7,62]	102/171 (59,6%)	3,75 [2,83; 4,76]	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1892	0,88 [0,73; 1,06] p=0,1886	-6,90% [-17,20%; 3,40%] p=0,1872	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0386
nein	2/11 (18,2%)	8,90 [5,55; 12,26]	8/22 (36,4%)	2,66 [1,97; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,42 [0,08; 2,13] p=0,2979
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3489								
anomal	27/51 (52,9%)	7,52 [2,86; 11,11]	27/55 (49,1%)	5,82 [2,79; 11,53]	1,17 [0,54; 2,50] p=0,6933	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6918	3,90% [-15,20%; 22,90%] p=0,6917	0,92 [0,53; 1,57] p=0,7448
normal	20/44 (45,5%)	5,58 [2,20; NA]	32/52 (61,5%)	3,91 [2,76; 4,99]	0,52 [0,23; 1,18] p=0,1170	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1264	-16,10% [-35,90%; 3,70%] p=0,1110	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1442

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0307								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	12,26 [1,91; NA]	13/19 (68,4%)	2,23 [0,95; 3,75]	0,41 [0,11; 1,59] p=0,2006	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2134	-21,40% [-53,00%; 10,30%] p=0,1854	0,29 [0,11; 0,79] p=0,0154
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	5,55 [3,61; 7,62]	82/147 (55,8%)	4,21 [2,86; 6,08]	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6258	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6257	-2,90% [-14,50%; 8,70%] p=0,6251	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2563
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2902								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	7,85 [5,13; NA]	40/71 (56,3%)	4,67 [2,83; 6,57]	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1352	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1322	-11,90% [-27,30%; 3,50%] p=0,1312	0,64 [0,41; 1,00] p=0,0489
ECOG-PS >=1	59/105 (56,2%)	4,63 [2,76; 5,58]	70/122 (57,4%)	2,92 [2,23; 4,27]	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8575	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8573	-1,20% [-14,10%; 11,70%] p=0,8572	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3803
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/195 (56,9%)	2,79 [1,91; 3,09]	115/193 (59,6%)	2,86 [2,00; 3,75]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6238	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6233	-2,50% [-12,30%; 7,40%] p=0,6233	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9314
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2885								
männlich	63/108 (58,3%)	2,00 [1,48; 3,06]	69/117 (59,0%)	3,09 [1,94; 4,24]	0,97 [0,57; 1,66] p=0,9225	0,99 [0,79; 1,23] p=0,9223	-0,60% [-13,50%; 12,20%] p=0,9223	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5119

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	48/87 (55,2%)	3,02 [1,97; 4,67]	46/76 (60,5%)	2,79 [1,91; 3,75]	0,80 [0,43; 1,50] p=0,4914	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4890	-5,40% [-20,50%; 9,80%] p=0,4890	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3702
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1243								
<65 Jahre	60/108 (55,6%)	2,83 [1,87; 4,43]	50/97 (51,5%)	3,84 [2,86; 6,44]	1,18 [0,68; 2,04] p=0,5664	1,08 [0,83; 1,39] p=0,5668	4,00% [-9,70%; 17,70%] p=0,5653	1,24 [0,85; 1,80] p=0,2627
>=65 Jahre	51/87 (58,6%)	2,76 [1,91; 3,48]	65/96 (67,7%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,68 [0,37; 1,24] p=0,2038	0,87 [0,69; 1,08] p=0,2076	-9,10% [-23,00%; 4,90%] p=0,2017	0,81 [0,56; 1,16] p=0,2457
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6024								
weiß	87/151 (57,6%)	2,83 [1,94; 3,09]	84/143 (58,7%)	2,89 [2,00; 3,84]	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8453	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8449	-1,10% [-12,40%; 10,20%] p=0,8450	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9716
asiatisch	18/30 (60,0%)	1,91 [1,22; NA]	23/34 (67,6%)	2,83 [1,41; 3,75]	0,72 [0,26; 2,00] p=0,5279	0,89 [0,61; 1,29] p=0,5289	-7,60% [-31,20%; 15,90%] p=0,5245	0,81 [0,44; 1,51] p=0,5068
andere	6/14 (42,9%)	2,83 [0,95; NA]	8/16 (50,0%)	3,25 [1,05; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,7005	0,86 [0,39; 1,87] p=0,6979	-7,10% [-42,80%; 28,50%] p=0,6947	1,49 [0,51; 4,31] p=0,4666
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0141								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	4,43 [1,97; NA]	46/74 (62,2%)	2,66 [1,41; 3,68]	0,54 [0,27; 1,06] p=0,0734	0,75 [0,55; 1,04] p=0,0811	-15,40% [-32,00%; 1,20%] p=0,0696	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0715

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	1,97 [1,81; 2,83]	37/74 (50,0%)	3,81 [2,79; 10,91]	1,82 [0,98; 3,38] p=0,0567	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0649	14,60% [-0,30%; 29,50%] p=0,0547	1,58 [1,05; 2,37] p=0,0289
>85 kg	20/37 (54,1%)	2,00 [1,08; NA]	32/45 (71,1%)	2,37 [1,91; 3,84]	0,48 [0,19; 1,19] p=0,1127	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1252	-17,10% [-37,90%; 3,80%] p=0,1082	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3430
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3432								
Mayo-Stadium I	24/47 (51,1%)	4,01 [1,22; NA]	28/43 (65,1%)	1,97 [1,91; 6,31]	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1800	0,78 [0,55; 1,12] p=0,1798	-14,10% [-34,20%; 6,10%] p=0,1723	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2645
Mayo-Stadium II	47/76 (61,8%)	2,53 [1,81; 3,02]	49/80 (61,3%)	3,68 [2,79; 3,84]	1,02 [0,54; 1,96] p=0,9396	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9394	0,60% [-14,70%; 15,90%] p=0,9394	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3181
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	40/72 (55,6%)	1,97 [1,91; 4,67]	38/70 (54,3%)	2,14 [1,41; 4,14]	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8796	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8792	1,30% [-15,10%; 17,60%] p=0,8791	0,97 [0,62; 1,51] p=0,8941
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0192								
Liste A	87/147 (59,2%)	2,17 [1,91; 3,06]	82/146 (56,2%)	3,52 [2,79; 4,14]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6016	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6012	3,00% [-8,30%; 14,30%] p=0,6008	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2483
Liste B	24/48 (50,0%)	4,01 [1,08; NA]	33/47 (70,2%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,42 [0,18; 0,99] p=0,0455	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0494	-20,20% [-39,50%; -1,00%] p=0,0397	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0547
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6982								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	37/69 (53,6%)	1,97 [1,81; 3,48]	35/62 (56,5%)	2,66 [1,22; 4,63]	0,89 [0,45; 1,78] p=0,7462	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7450	-2,80% [-19,90%; 14,20%] p=0,7451	1,06 [0,67; 1,69] p=0,7937
>=60 ml/min	74/126 (58,7%)	2,83 [1,94; 4,14]	80/131 (61,1%)	2,89 [2,07; 3,81]	0,91 [0,55; 1,49] p=0,7027	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7024	-2,30% [-14,30%; 9,60%] p=0,7021	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7467
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6303								
ja	79/140 (56,4%)	2,83 [1,94; 3,48]	80/137 (58,4%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7413	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7408	-2,00% [-13,60%; 9,70%] p=0,7408	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7389
nein	32/55 (58,2%)	1,87 [1,08; 4,70]	35/56 (62,5%)	3,71 [1,94; 6,31]	0,83 [0,39; 1,79] p=0,6434	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6425	-4,30% [-22,50%; 13,90%] p=0,6416	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7573
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1859								
Stadium I	24/39 (61,5%)	2,86 [1,08; 4,70]	21/36 (58,3%)	1,94 [1,08; 4,67]	1,14 [0,45; 2,88] p=0,7786	1,05 [0,73; 1,53] p=0,7776	3,20% [-19,00%; 25,40%] p=0,7771	0,86 [0,48; 1,55] p=0,6114
Stadium II	40/56 (71,4%)	1,87 [1,08; 1,97]	36/60 (60,0%)	3,75 [2,79; 6,44]	1,67 [0,77; 3,62] p=0,1976	1,19 [0,91; 1,55] p=0,1969	11,40% [-5,70%; 28,60%] p=0,1912	1,68 [1,07; 2,65] p=0,0247
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,06 [1,02; 13,24]	12/18 (66,7%)	2,00 [0,99; 13,37]	0,56 [0,15; 2,10] p=0,3913	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3885	-14,00% [-45,30%; 17,20%] p=0,3791	0,98 [0,42; 2,32] p=0,9667
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1146								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	3/11 (27,3%)	NA [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	4,67 [0,95; NA]	0,43 [0,08; 2,28] p=0,3248	0,58 [0,19; 1,77] p=0,3413	-19,40% [-55,90%; 17,10%] p=0,2973	0,41 [0,10; 1,60] p=0,2007
normal	108/184 (58,7%)	2,30 [1,91; 3,06]	108/178 (60,7%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,92 [0,60; 1,40] p=0,7016	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7012	-2,00% [-12,10%; 8,10%] p=0,7012	1,05 [0,80; 1,37] p=0,7304
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6258								
ja	109/184 (59,2%)	2,79 [1,94; 3,09]	104/171 (60,8%)	2,86 [1,97; 3,81]	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7618	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7613	-1,60% [-11,80%; 8,60%] p=0,7614	1,00 [0,77; 1,31] p=0,9856
nein	2/11 (18,2%)	1,02 [0,95; NA]	11/22 (50,0%)	2,66 [1,05; 2,89]	0,22 [0,04; 1,27] p=0,0825	0,36 [0,10; 1,36] p=0,1335	-31,80% [-62,70%; -0,90%] p=0,0437	1,33 [0,28; 6,20] p=0,7172
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2129								
anomal	27/51 (52,9%)	2,83 [1,08; 13,24]	36/55 (65,5%)	2,86 [1,91; 3,81]	0,59 [0,27; 1,30] p=0,1920	0,81 [0,59; 1,12] p=0,1968	-12,50% [-31,10%; 6,10%] p=0,1871	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2180
normal	24/44 (54,5%)	1,91 [1,08; NA]	31/52 (59,6%)	3,71 [2,07; 6,44]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6187	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6191	-5,10% [-24,90%; 14,80%] p=0,6168	1,23 [0,72; 2,10] p=0,4449
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7439								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	2,35 [0,99; NA]	10/19 (52,6%)	1,69 [0,95; NA]	1,01 [0,27; 3,75] p=0,9854	1,01 [0,54; 1,87] p=0,9852	0,30% [-32,40%; 33,00%] p=0,9852	0,92 [0,37; 2,27] p=0,8566

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	77/138 (55,8%)	2,76 [1,91; 3,48]	87/147 (59,2%)	3,09 [2,07; 3,84]	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5639	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5640	-3,40% [-14,90%; 8,10%] p=0,5631	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8510
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5549								
ECOG-PS 0	55/90 (61,1%)	1,97 [1,87; 3,06]	43/71 (60,6%)	3,75 [1,91; 4,67]	1,02 [0,54; 1,94] p=0,9438	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9437	0,50% [-14,60%; 15,70%] p=0,9436	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7014
ECOG-PS >=1	56/105 (53,3%)	2,89 [1,91; 4,67]	72/122 (59,0%)	2,83 [1,94; 3,68]	0,79 [0,47; 1,34] p=0,3903	0,90 [0,72; 1,14] p=0,3926	-5,70% [-18,60%; 7,20%] p=0,3890	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6426

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 PunkteAnhang 4-I Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2379								
männlich	49/108 (45,4%)	8,41 [3,32; 17,61]	42/117 (35,9%)	13,63 [8,38; NA]	1,48 [0,87; 2,53] p=0,1490	1,26 [0,92; 1,74] p=0,1496	9,50% [-3,30%; 22,30%] p=0,1468	1,27 [0,84; 1,92] p=0,2626
weiblich	40/87 (46,0%)	6,11 [2,89; NA]	18/76 (23,7%)	NA [13,47; NA]	2,74 [1,39; 5,39] p=0,0031	1,94 [1,22; 3,09] p=0,0050	22,30% [8,10%; 36,50%] p=0,0021	1,98 [1,14; 3,46] p=0,0160
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2587								
<65 Jahre	50/108 (46,3%)	8,41 [3,81; NA]	32/97 (33,0%)	13,63 [7,42; NA]	1,75 [0,99; 3,09] p=0,0528	1,40 [0,99; 1,99] p=0,0569	13,30% [0,00%; 26,60%] p=0,0493	1,24 [0,80; 1,94] p=0,3347
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	6,11 [2,86; 17,61]	28/96 (29,2%)	16,79 [11,79; NA]	1,97 [1,07; 3,63] p=0,0285	1,54 [1,04; 2,27] p=0,0305	15,70% [1,80%; 29,50%] p=0,0267	1,84 [1,13; 2,99] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8765								
weiß	68/151 (45,0%)	9,30 [4,89; 17,58]	41/143 (28,7%)	16,79 [13,47; NA]	2,04 [1,26; 3,31] p=0,0038	1,57 [1,15; 2,15] p=0,0047	16,40% [5,50%; 27,20%] p=0,0031	1,56 [1,06; 2,29] p=0,0255
asiatisch	16/30 (53,3%)	4,67 [1,91; NA]	13/34 (38,2%)	11,79 [1,94; NA]	1,85 [0,68; 5,00] p=0,2296	1,40 [0,81; 2,40] p=0,2294	15,10% [-9,10%; 39,30%] p=0,2214	1,33 [0,64; 2,76] p=0,4475
andere	5/14 (35,7%)	2,83 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	7,42 [1,08; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,84 [0,56; 6,11] p=0,3186
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0030								
<=65 kg	34/62 (54,8%)	2,86 [1,91; 5,98]	20/74 (27,0%)	NA [13,47; NA]	3,28 [1,60; 6,71] p=0,0010	2,03 [1,31; 3,14] p=0,0015	27,80% [11,80%; 43,80%] p=0,0007	2,45 [1,41; 4,27] p=0,0015
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	16,69 [6,11; NA]	31/74 (41,9%)	8,38 [4,21; NA]	0,91 [0,49; 1,68] p=0,7619	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7607	-2,30% [-17,20%; 12,60%] p=0,7614	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3235
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,82 [1,91; 17,58]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,28; 9,02] p=0,0125	2,30 [1,16; 4,54] p=0,0167	25,90% [6,10%; 45,80%] p=0,0105	2,48 [1,09; 5,64] p=0,0295
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2831								
Mayo-Stadium I	20/47 (42,6%)	17,58 [2,86; NA]	11/43 (25,6%)	NA [9,23; NA]	2,15 [0,88; 5,28] p=0,0924	1,66 [0,91; 3,06] p=0,1012	17,00% [-2,30%; 36,20%] p=0,0837	1,68 [0,80; 3,51] p=0,1700

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	30/76 (39,5%)	16,69 [5,65; NA]	29/80 (36,3%)	13,63 [7,42; NA]	1,15 [0,60; 2,19] p=0,6791	1,09 [0,73; 1,63] p=0,6782	3,20% [-12,00%; 18,40%] p=0,6781	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7583
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	2,86 [1,91; 6,24]	20/70 (28,6%)	NA [4,73; NA]	2,96 [1,47; 5,92] p=0,0020	1,90 [1,24; 2,91] p=0,0033	25,60% [10,00%; 41,20%] p=0,0013	1,98 [1,15; 3,41] p=0,0136
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0588								
Liste A	61/147 (41,5%)	11,04 [5,65; 17,61]	46/146 (31,5%)	16,79 [8,38; NA]	1,54 [0,95; 2,49] p=0,0763	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0784	10,00% [-1,00%; 21,00%] p=0,0741	1,24 [0,84; 1,81] p=0,2788
Liste B	28/48 (58,3%)	2,79 [1,84; 8,41]	14/47 (29,8%)	13,63 [9,23; NA]	3,30 [1,41; 7,71] p=0,0053	1,96 [1,19; 3,23] p=0,0084	28,50% [9,40%; 47,70%] p=0,0034	2,51 [1,32; 4,79] p=0,0052
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3552								
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	3,32 [1,91; 9,36]	20/62 (32,3%)	NA [3,06; NA]	2,29 [1,12; 4,67] p=0,0219	1,62 [1,06; 2,48] p=0,0268	19,90% [3,40%; 36,50%] p=0,0184	1,80 [1,04; 3,12] p=0,0350
\geq 60 ml/min	53/126 (42,1%)	17,58 [5,91; NA]	40/131 (30,5%)	16,79 [10,15; NA]	1,65 [0,99; 2,76] p=0,0550	1,38 [0,99; 1,92] p=0,0569	11,50% [-0,20%; 23,20%] p=0,0531	1,32 [0,87; 1,99] p=0,1879
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5156								
ja	67/140 (47,9%)	5,65 [2,89; 9,30]	42/137 (30,7%)	13,63 [10,15; NA]	2,08 [1,27; 3,40] p=0,0035	1,56 [1,15; 2,12] p=0,0043	17,20% [5,90%; 28,50%] p=0,0029	1,59 [1,08; 2,35] p=0,0180

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	22/55 (40,0%)	16,69 [4,89; NA]	18/56 (32,1%)	16,79 [9,23; NA]	1,41 [0,65; 3,06] p=0,3908	1,24 [0,76; 2,05] p=0,3909	7,90% [-10,00%; 25,70%] p=0,3873	1,21 [0,65; 2,26] p=0,5575
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8426								
Stadium I	15/39 (38,5%)	17,58 [3,81; NA]	7/36 (19,4%)	NA [16,79; NA]	2,59 [0,91; 7,38] p=0,0726	1,98 [0,91; 4,29] p=0,0843	19,00% [-1,00%; 39,00%] p=0,0625	1,98 [0,80; 4,86] p=0,1378
Stadium II	30/56 (53,6%)	6,14 [2,89; NA]	20/60 (33,3%)	13,47 [7,42; NA]	2,31 [1,09; 4,89] p=0,0285	1,61 [1,04; 2,48] p=0,0317	20,20% [2,50%; 37,90%] p=0,0249	1,45 [0,82; 2,56] p=0,2021
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,30 [1,87; 16,69]	8/18 (44,4%)	NA [0,99; NA]	1,39 [0,38; 5,07] p=0,6233	1,18 [0,61; 2,31] p=0,6208	8,20% [-23,90%; 40,30%] p=0,6172	1,44 [0,56; 3,65] p=0,4466
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8768								
anomal	8/11 (72,7%)	2,35 [0,95; 6,24]	7/15 (46,7%)	4,83 [1,02; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,67 [0,60; 4,61] p=0,3230
normal	81/184 (44,0%)	9,30 [4,89; 17,58]	53/178 (29,8%)	16,79 [11,79; NA]	1,85 [1,20; 2,86] p=0,0051	1,48 [1,12; 1,95] p=0,0059	14,20% [4,40%; 24,10%] p=0,0045	1,50 [1,06; 2,13] p=0,0211
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9796								
ja	89/184 (48,4%)	6,14 [3,84; 16,69]	56/171 (32,7%)	16,79 [11,79; NA]	1,92 [1,25; 2,96] p=0,0028	1,48 [1,14; 1,92] p=0,0035	15,60% [5,50%; 25,70%] p=0,0024	1,52 [1,09; 2,13] p=0,0138

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9961
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1047								
anomal	22/51 (43,1%)	16,69 [1,97; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,06; 5,64] p=0,0338	1,82 [1,03; 3,23] p=0,0386	19,50% [1,90%; 37,10%] p=0,0302	1,92 [0,96; 3,81] p=0,0631
normal	19/44 (43,2%)	9,36 [2,40; NA]	23/52 (44,2%)	11,79 [3,06; 16,79]	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9182	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9179	-1,00% [-21,00%; 18,90%] p=0,9178	0,86 [0,46; 1,60] p=0,6319
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8062								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,84; NA]	4/19 (21,1%)	NA [2,83; NA]	2,63 [0,61; 11,37] p=0,1970	1,96 [0,69; 5,53] p=0,2060	20,10% [-9,60%; 49,80%] p=0,1845	1,83 [0,54; 6,28] p=0,3348
Standardrisiko	64/138 (46,4%)	6,24 [3,32; 17,58]	49/147 (33,3%)	16,79 [11,79; NA]	1,73 [1,07; 2,79] p=0,0247	1,39 [1,04; 1,86] p=0,0259	13,00% [1,80%; 24,30%] p=0,0235	1,45 [1,00; 2,10] p=0,0515
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5122								
ECOG-PS 0	39/90 (43,3%)	11,04 [4,89; NA]	23/71 (32,4%)	NA [9,23; NA]	1,60 [0,83; 3,05] p=0,1580	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1651	10,90% [-4,00%; 25,90%] p=0,1513	1,32 [0,79; 2,21] p=0,2892
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	5,91 [2,40; 17,58]	37/122 (30,3%)	13,63 [8,38; NA]	2,09 [1,21; 3,60] p=0,0077	1,57 [1,12; 2,20] p=0,0084	17,30% [4,70%; 29,90%] p=0,0070	1,64 [1,07; 2,52] p=0,0222

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	9,20 [4,67; NA]	71/193 (36,8%)	NA [3,81; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2086	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2095	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2061	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6784
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0315								
männlich	39/108 (36,1%)	18,33 [7,46; NA]	47/117 (40,2%)	NA [2,92; NA]	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5322	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5323	-4,10% [-16,70%; 8,60%] p=0,5305	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2316
weiblich	45/87 (51,7%)	4,70 [2,14; 9,20]	24/76 (31,6%)	NA [3,81; NA]	2,32 [1,22; 4,41] p=0,0096	1,64 [1,11; 2,42] p=0,0127	20,10% [5,30%; 35,00%] p=0,0077	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0584
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0261								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	18,33 [3,78; NA]	42/97 (43,3%)	5,52 [2,40; NA]	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8138	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8133	-1,60% [-15,20%; 11,90%] p=0,8134	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2100
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	7,42 [3,32; 15,87]	29/96 (30,2%)	NA [13,47; NA]	1,88 [1,02; 3,44] p=0,0415	1,48 [1,01; 2,18] p=0,0435	14,60% [0,70%; 28,50%] p=0,0394	1,56 [0,96; 2,52] p=0,0718
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0539								
weiß	70/151 (46,4%)	7,46 [3,78; 18,33]	47/143 (32,9%)	NA [11,30; NA]	1,76 [1,10; 2,83] p=0,0184	1,41 [1,05; 1,89] p=0,0203	13,50% [2,40%; 24,60%] p=0,0169	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1342

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	9/30 (30,0%)	NA [3,65; NA]	16/34 (47,1%)	2,83 [1,02; NA]	0,48 [0,17; 1,35] p=0,1661	0,64 [0,33; 1,22] p=0,1763	-17,10% [-40,50%; 6,40%] p=0,1541	0,48 [0,21; 1,09] p=0,0806
andere	5/14 (35,7%)	2,83 [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	2,89 [1,02; NA]	0,56 [0,13; 2,41] p=0,4386	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4414	-14,30% [-49,40%; 20,80%] p=0,4247	1,13 [0,37; 3,46] p=0,8309
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4110								
<=65 kg	31/62 (50,0%)	3,65 [1,94; 11,01]	33/74 (44,6%)	3,78 [2,07; NA]	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5309	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5283	5,40% [-11,40%; 22,20%] p=0,5290	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6674
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	15,87 [7,42; NA]	25/74 (33,8%)	NA [3,09; NA]	1,18 [0,62; 2,22] p=0,6175	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6182	3,70% [-10,80%; 18,20%] p=0,6152	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6456
>85 kg	17/37 (45,9%)	13,14 [1,91; NA]	13/45 (28,9%)	NA [5,58; NA]	2,09 [0,84; 5,21] p=0,1127	1,59 [0,89; 2,83] p=0,1146	17,10% [-3,80%; 37,90%] p=0,1082	1,71 [0,83; 3,53] p=0,1446
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6758								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [2,14; NA]	17/43 (39,5%)	NA [3,71; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7436	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7422	-3,40% [-23,40%; 16,70%] p=0,7423	0,94 [0,48; 1,84] p=0,8496
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	9,17 [3,84; NA]	31/80 (38,8%)	13,47 [2,89; NA]	1,15 [0,61; 2,18] p=0,6704	1,09 [0,74; 1,59] p=0,6695	3,40% [-12,00%; 18,80%] p=0,6694	0,99 [0,61; 1,63] p=0,9814

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	3,94 [2,04; 13,14]	23/70 (32,9%)	NA [1,97; NA]	1,93 [0,98; 3,81] p=0,0571	1,48 [0,98; 2,23] p=0,0615	15,80% [-0,20%; 31,70%] p=0,0529	1,29 [0,76; 2,18] p=0,3495
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2104								
Liste A	60/147 (40,8%)	13,14 [4,73; NA]	55/146 (37,7%)	13,47 [3,71; NA]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5821	1,08 [0,81; 1,44] p=0,5818	3,10% [-8,00%; 14,30%] p=0,5812	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7924
Liste B	24/48 (50,0%)	4,70 [2,79; NA]	16/47 (34,0%)	NA [1,91; NA]	1,94 [0,85; 4,43] p=0,1172	1,47 [0,90; 2,39] p=0,1228	16,00% [-3,60%; 35,50%] p=0,1103	1,54 [0,81; 2,89] p=0,1844
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7671								
<60 ml/min	29/69 (42,0%)	4,70 [2,79; NA]	23/62 (37,1%)	13,47 [2,79; NA]	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5661	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5661	4,90% [-11,80%; 21,70%] p=0,5636	1,14 [0,66; 1,96] p=0,6498
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	11,01 [4,73; NA]	48/131 (36,6%)	NA [3,81; NA]	1,34 [0,81; 2,21] p=0,2526	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2529	7,00% [-5,00%; 19,00%] p=0,2507	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9304
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1455								
ja	66/140 (47,1%)	7,42 [3,32; 13,14]	47/137 (34,3%)	13,47 [3,81; NA]	1,71 [1,05; 2,77] p=0,0300	1,37 [1,03; 1,84] p=0,0321	12,80% [1,40%; 24,30%] p=0,0283	1,22 [0,84; 1,78] p=0,2934
nein	18/55 (32,7%)	NA [4,86; NA]	24/56 (42,9%)	NA [2,89; NA]	0,65 [0,30; 1,41] p=0,2734	0,76 [0,47; 1,24] p=0,2756	-10,10% [-28,10%; 7,80%] p=0,2684	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3510

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8931								
Stadium I	12/39 (30,8%)	15,87 [7,66; NA]	11/36 (30,6%)	NA [5,52; NA]	1,01 [0,38; 2,70] p=0,9841	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9840	0,20% [-20,70%; 21,10%] p=0,9840	0,80 [0,35; 1,82] p=0,5992
Stadium II	28/56 (50,0%)	7,42 [2,83; NA]	24/60 (40,0%)	13,47 [2,40; NA]	1,50 [0,72; 3,13] p=0,2812	1,25 [0,83; 1,88] p=0,2811	10,00% [-8,00%; 28,00%] p=0,2771	1,04 [0,60; 1,80] p=0,8826
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [1,91; NA]	8/18 (44,4%)	NA [1,91; NA]	0,58 [0,15; 2,21] p=0,4263	0,71 [0,31; 1,65] p=0,4250	-12,90% [-43,90%; 18,20%] p=0,4166	0,90 [0,31; 2,58] p=0,8398
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2975								
anomal	6/11 (54,5%)	1,92 [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	1,15 [1,02; 2,07]	0,60 [0,12; 2,97] p=0,5383	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5435	-12,10% [-50,00%; 25,80%] p=0,5305	0,76 [0,28; 2,12] p=0,6038
normal	78/184 (42,4%)	9,20 [4,70; NA]	61/178 (34,3%)	NA [11,30; NA]	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1127	1,24 [0,95; 1,61] p=0,1145	8,10% [-1,90%; 18,10%] p=0,1107	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4264
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9795								
ja	84/184 (45,7%)	9,17 [3,84; 18,33]	67/171 (39,2%)	13,47 [3,78; NA]	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2185	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2202	6,50% [-3,80%; 16,70%] p=0,2165	1,07 [0,78; 1,48] p=0,6587
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9961

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1842								
anomal	20/51 (39,2%)	13,14 [2,07; NA]	16/55 (29,1%)	NA [5,58; NA]	1,57 [0,70; 3,53] p=0,2737	1,35 [0,79; 2,30] p=0,2745	10,10% [-7,90%; 28,10%] p=0,2700	1,39 [0,72; 2,69] p=0,3268
normal	18/44 (40,9%)	NA [2,14; NA]	25/52 (48,1%)	2,79 [1,02; NA]	0,75 [0,33; 1,68] p=0,4839	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4856	-7,20% [-27,10%; 12,70%] p=0,4799	0,75 [0,41; 1,37] p=0,3478
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5140								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	9,17 [1,02; NA]	5/19 (26,3%)	11,30 [1,08; NA]	2,49 [0,62; 10,06] p=0,2021	1,79 [0,72; 4,42] p=0,2085	20,70% [-10,20%; 51,60%] p=0,1883	1,37 [0,45; 4,21] p=0,5837
Standardrisiko	54/138 (39,1%)	13,14 [3,94; NA]	55/147 (37,4%)	NA [3,78; NA]	1,07 [0,67; 1,73] p=0,7663	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7658	1,70% [-9,60%; 13,00%] p=0,7659	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9355
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3354								
ECOG-PS 0	32/90 (35,6%)	NA [7,46; NA]	25/71 (35,2%)	NA [3,81; NA]	1,01 [0,53; 1,95] p=0,9639	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9638	0,30% [-14,50%; 15,20%] p=0,9638	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7341
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	4,67 [2,79; 13,14]	46/122 (37,7%)	13,47 [2,89; NA]	1,62 [0,95; 2,75] p=0,0737	1,31 [0,97; 1,77] p=0,0737	11,80% [-1,00%; 24,70%] p=0,0717	1,23 [0,83; 1,84] p=0,3061

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	97/195 (49,7%)	3,78 [2,89; 7,33]	83/193 (43,0%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1940	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1947	6,50% [-3,30%; 16,40%] p=0,1927	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5495
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2191								
männlich	46/108 (42,6%)	7,39 [3,65; NA]	51/117 (43,6%)	10,88 [3,81; NA]	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8803	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8801	-1,00% [-13,90%; 12,00%] p=0,8800	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7685
weiblich	51/87 (58,6%)	2,89 [2,20; 3,81]	32/76 (42,1%)	4,73 [2,30; NA]	1,95 [1,04; 3,64] p=0,0359	1,39 [1,01; 1,91] p=0,0409	16,50% [1,30%; 31,70%] p=0,0329	1,38 [0,89; 2,15] p=0,1526
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5083								
<65 Jahre	58/108 (53,7%)	3,71 [2,83; 8,51]	43/97 (44,3%)	4,34 [1,87; NA]	1,46 [0,84; 2,53] p=0,1812	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1848	9,40% [-4,30%; 23,00%] p=0,1781	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9227
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	4,70 [2,83; NA]	40/96 (41,7%)	11,53 [3,94; NA]	1,14 [0,63; 2,04] p=0,6672	1,08 [0,77; 1,50] p=0,6662	3,20% [-11,20%; 17,50%] p=0,6663	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3536
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3392								
weiß	81/151 (53,6%)	3,75 [2,89; 5,98]	61/143 (42,7%)	6,34 [3,75; NA]	1,56 [0,98; 2,46] p=0,0600	1,26 [0,99; 1,60] p=0,0624	11,00% [-0,40%; 22,30%] p=0,0580	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2037

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [1,91; NA]	15/34 (44,1%)	3,02 [1,02; NA]	0,73 [0,27; 2,00] p=0,5479	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5480	-7,50% [-31,40%; 16,50%] p=0,5428	0,66 [0,30; 1,44] p=0,2963
andere	5/14 (35,7%)	3,81 [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	4,70 [1,02; NA]	0,71 [0,16; 3,12] p=0,6594	0,82 [0,33; 2,00] p=0,6570	-8,00% [-43,00%; 26,90%] p=0,6522	1,35 [0,43; 4,28] p=0,6052
Emotionale Funktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6246								
≤ 65 kg	30/62 (48,4%)	3,78 [2,79; NA]	35/74 (47,3%)	3,75 [1,94; 11,53]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,8995	1,02 [0,72; 1,46] p=0,8991	1,10% [-15,80%; 17,90%] p=0,8992	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8354
>65 kg bis 85 kg	47/96 (49,0%)	3,81 [2,92; NA]	28/74 (37,8%)	11,56 [3,71; NA]	1,58 [0,85; 2,92] p=0,1489	1,29 [0,91; 1,85] p=0,1565	11,10% [-3,80%; 26,00%] p=0,1436	1,26 [0,79; 2,02] p=0,3288
>85 kg	20/37 (54,1%)	2,83 [1,38; NA]	20/45 (44,4%)	4,60 [1,94; NA]	1,47 [0,61; 3,52] p=0,3892	1,22 [0,78; 1,89] p=0,3849	9,60% [-12,00%; 31,30%] p=0,3843	1,38 [0,74; 2,56] p=0,3123
Emotionale Funktion Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6524								
Mayo-Stadium I	20/47 (42,6%)	NA [2,86; NA]	20/43 (46,5%)	11,30 [2,83; NA]	0,85 [0,37; 1,96] p=0,7074	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7057	-4,00% [-24,50%; 16,60%] p=0,7057	0,90 [0,48; 1,67] p=0,7367
Mayo-Stadium II	39/76 (51,3%)	3,71 [2,83; 8,51]	35/80 (43,8%)	6,28 [2,14; NA]	1,35 [0,72; 2,55] p=0,3458	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3452	7,60% [-8,10%; 23,20%] p=0,3429	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5695

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	38/72 (52,8%)	3,75 [1,91; 5,82]	28/70 (40,0%)	6,28 [2,83; NA]	1,68 [0,86; 3,26] p=0,1283	1,32 [0,92; 1,89] p=0,1319	12,80% [-3,50%; 29,00%] p=0,1237	1,30 [0,80; 2,12] p=0,2935
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0184								
Liste A	67/147 (45,6%)	5,58 [2,92; NA]	66/146 (45,2%)	4,34 [2,30; NA]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9490	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9489	0,40% [-11,00%; 11,80%] p=0,9489	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5829
Liste B	30/48 (62,5%)	2,91 [1,08; 5,98]	17/47 (36,2%)	11,53 [4,73; NA]	2,94 [1,28; 6,77] p=0,0107	1,73 [1,11; 2,68] p=0,0145	26,30% [6,90%; 45,70%] p=0,0078	2,08 [1,14; 3,77] p=0,0168
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9857								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,32 [2,79; 6,54]	28/62 (45,2%)	3,75 [2,14; NA]	1,11 [0,56; 2,21] p=0,7610	1,06 [0,73; 1,53] p=0,7606	2,70% [-14,40%; 19,80%] p=0,7600	1,14 [0,69; 1,88] p=0,6208
>=60 ml/min	64/126 (50,8%)	3,81 [2,89; 9,20]	55/131 (42,0%)	11,30 [3,81; NA]	1,43 [0,87; 2,33] p=0,1576	1,21 [0,93; 1,58] p=0,1584	8,80% [-3,30%; 21,00%] p=0,1553	1,13 [0,79; 1,62] p=0,5070
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8758								
ja	72/140 (51,4%)	3,75 [2,83; 5,91]	59/137 (43,1%)	4,73 [2,76; NA]	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1641	1,19 [0,93; 1,53] p=0,1658	8,40% [-3,40%; 20,10%] p=0,1618	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5803
nein	25/55 (45,5%)	7,39 [2,79; NA]	24/56 (42,9%)	11,56 [3,71; NA]	1,11 [0,53; 2,35] p=0,7839	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7830	2,60% [-15,90%; 21,10%] p=0,7828	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5904

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9198								
Stadium I	18/39 (46,2%)	5,91 [1,84; NA]	14/36 (38,9%)	11,30 [3,94; NA]	1,35 [0,54; 3,38] p=0,5279	1,19 [0,70; 2,02] p=0,5277	7,30% [-15,10%; 29,60%] p=0,5236	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5365
Stadium II	31/56 (55,4%)	3,75 [2,89; 7,39]	24/60 (40,0%)	NA [2,86; NA]	1,86 [0,89; 3,89] p=0,0993	1,38 [0,94; 2,04] p=0,1016	15,40% [-2,60%; 33,30%] p=0,0941	1,39 [0,82; 2,37] p=0,2235
Stadium III	9/19 (47,4%)	3,40 [1,05; NA]	9/18 (50,0%)	2,14 [1,02; NA]	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60% [-34,80%; 29,60%] p=0,8728	1,01 [0,40; 2,56] p=0,9786
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7265								
anomal	5/11 (45,5%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	1,25 [0,26; 6,03] p=0,7851	1,14 [0,46; 2,78] p=0,7798	5,50% [-33,00%; 43,90%] p=0,7811	1,02 [0,31; 3,35] p=0,9765
normal	92/184 (50,0%)	3,75 [2,89; 7,33]	77/178 (43,3%)	6,34 [3,75; NA]	1,31 [0,87; 1,98] p=0,1993	1,16 [0,93; 1,44] p=0,2006	6,70% [-3,50%; 17,00%] p=0,1976	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3793
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4966								
ja	96/184 (52,2%)	3,75 [2,89; 6,54]	78/171 (45,6%)	6,34 [3,71; NA]	1,30 [0,86; 1,97] p=0,2173	1,14 [0,92; 1,42] p=0,2191	6,60% [-3,80%; 16,90%] p=0,2156	1,14 [0,85; 1,54] p=0,3881
nein	1/11 (9,1%)	NA [7,39; NA]	5/22 (22,7%)	4,73 [1,02; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,39 [0,04; 3,86] p=0,4217

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3066								
anomal	24/51 (47,1%)	3,71 [2,83; NA]	19/5 (34,5%)	NA [3,71; NA]	1,68 [0,77; 3,68] p=0,1920	1,36 [0,85; 2,17] p=0,1935	12,50% [-6,10%; 31,10%] p=0,1871	1,44 [0,79; 2,62] p=0,2395
normal	21/44 (47,7%)	3,81 [1,84; NA]	26/52 (50,0%)	4,60 [1,87; 11,53]	0,91 [0,41; 2,04] p=0,8253	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8247	-2,30% [-22,30%; 17,80%] p=0,8243	0,90 [0,51; 1,60] p=0,7259
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8551								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,05; NA]	6/19 (31,6%)	11,30 [3,75; NA]	1,52 [0,39; 5,95] p=0,5551	1,30 [0,55; 3,12] p=0,5510	9,60% [-21,80%; 41,00%] p=0,5488	1,11 [0,37; 3,35] p=0,8511
Standardrisiko	70/138 (50,7%)	3,78 [2,83; 7,39]	67/147 (45,6%)	4,60 [2,83; 11,56]	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3857	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3849	5,10% [-6,40%; 16,70%] p=0,3842	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6647
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1728								
ECOG-PS 0	47/90 (52,2%)	3,75 [2,83; NA]	27/71 (38,0%)	11,56 [3,81; NA]	1,78 [0,95; 3,35] p=0,0737	1,37 [0,96; 1,96] p=0,0813	14,20% [-1,10%; 29,50%] p=0,0690	1,49 [0,93; 2,40] p=0,0968
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	3,81 [2,83; 7,42]	56/122 (45,9%)	4,70 [1,91; 11,53]	1,07 [0,64; 1,81] p=0,7964	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7957	1,70% [-11,30%; 14,70%] p=0,7960	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8150

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	58/195 (29,7%)	17,61 [12,85; NA]	40/193 (20,7%)	NA [17,35; NA]	1,65 [1,02; 2,64] p=0,0404	1,43 [1,01; 2,02] p=0,0408	9,00% [0,50%; 17,40%] p=0,0373	1,31 [0,87; 1,97] p=0,1911
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3355								
männlich	28/108 (25,9%)	17,61 [14,85; NA]	25/117 (21,4%)	17,35 [17,35; NA]	1,29 [0,69; 2,39] p=0,4218	1,21 [0,76; 1,95] p=0,4216	4,60% [-6,60%; 15,70%] p=0,4214	1,10 [0,64; 1,90] p=0,7240
weiblich	30/87 (34,5%)	13,01 [7,66; NA]	15/76 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,04; 4,38] p=0,0362	1,75 [1,02; 2,99] p=0,0421	14,70% [1,30%; 28,20%] p=0,0311	1,65 [0,88; 3,06] p=0,1160
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0418								
<65 Jahre	33/108 (30,6%)	NA [12,85; NA]	27/97 (27,8%)	NA [10,15; NA]	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6698	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6696	2,70% [-9,70%; 15,20%] p=0,6685	0,95 [0,57; 1,58] p=0,8417
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	14,85 [10,05; NA]	13/96 (13,5%)	NA [17,35; NA]	2,57 [1,22; 5,43] p=0,0116	2,12 [1,16; 3,88] p=0,0147	15,20% [3,50%; 26,90%] p=0,0110	2,20 [1,13; 4,31] p=0,0210
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3777								
weiß	51/151 (33,8%)	17,61 [11,24; NA]	30/143 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,14; 3,25] p=0,0143	1,61 [1,09; 2,38] p=0,0163	12,80% [2,70%; 22,90%] p=0,0128	1,51 [0,96; 2,37] p=0,0756

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [12,85; NA]	5/34 (14,7%)	17,35 [NA; NA]	0,64 [0,14; 2,96] p=0,5730	0,68 [0,18; 2,61] p=0,5740	-4,70% [-20,70%; 11,30%] p=0,5650	0,46 [0,10; 1,98] p=0,2952
andere	4/14 (28,6%)	8,12 [0,95; 8,12]	5/16 (31,3%)	NA [1,94; NA]	0,88 [0,18; 4,23] p=0,8752	0,91 [0,30; 2,75] p=0,8734	-2,70% [-35,50%; 30,10%] p=0,8728	1,52 [0,41; 5,69] p=0,5302
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8378								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	12,85 [11,24; NA]	15/74 (20,3%)	17,35 [17,35; NA]	1,61 [0,73; 3,54] p=0,2369	1,43 [0,79; 2,60] p=0,2377	8,80% [-5,80%; 23,30%] p=0,2377	1,48 [0,75; 2,94] p=0,2598
>65 kg bis 85 kg	27/96 (28,1%)	17,61 [13,01; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,75; 3,16] p=0,2405	1,39 [0,80; 2,41] p=0,2462	7,90% [-5,00%; 20,70%] p=0,2304	1,15 [0,61; 2,16] p=0,6708
>85 kg	13/37 (35,1%)	14,85 [2,79; NA]	10/45 (22,2%)	NA [12,85; NA]	1,90 [0,72; 5,02] p=0,1980	1,58 [0,79; 3,19] p=0,1998	12,90% [-6,70%; 32,50%] p=0,1966	1,65 [0,72; 3,78] p=0,2350
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6499								
Mayo-Stadium I	12/47 (25,5%)	NA [12,78; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,62; 5,00] p=0,2853	1,57 [0,68; 3,62] p=0,2910	9,30% [-7,40%; 25,90%] p=0,2760	1,58 [0,62; 4,03] p=0,3336
Mayo-Stadium II	22/76 (28,9%)	NA [9,30; NA]	21/80 (26,3%)	NA [17,35; NA]	1,15 [0,57; 2,31] p=0,7072	1,10 [0,66; 1,83] p=0,7064	2,70% [-11,30%; 16,70%] p=0,7064	1,08 [0,60; 1,97] p=0,7919

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	12,85 [8,41; NA]	12/70 (17,1%)	NA [10,15; NA]	2,42 [1,09; 5,33] p=0,0271	1,94 [1,06; 3,58] p=0,0326	16,20% [2,20%; 30,20%] p=0,0236	1,57 [0,78; 3,17] p=0,2082
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7749								
Liste A	38/147 (25,9%)	NA [14,85; NA]	26/146 (17,8%)	NA [17,35; NA]	1,61 [0,92; 2,82] p=0,0963	1,45 [0,93; 2,26] p=0,0993	8,00% [-1,40%; 17,50%] p=0,0940	1,31 [0,80; 2,17] p=0,2864
Liste B	20/48 (41,7%)	9,30 [6,90; NA]	14/47 (29,8%)	NA [8,44; NA]	1,68 [0,72; 3,93] p=0,2297	1,40 [0,81; 2,43] p=0,2334	11,90% [-7,20%; 31,00%] p=0,2232	1,42 [0,71; 2,81] p=0,3200
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6028								
<60 ml/min	17/69 (24,6%)	17,61 [17,61; NA]	10/62 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,71; 4,06] p=0,2311	1,53 [0,76; 3,08] p=0,2367	8,50% [-5,20%; 22,20%] p=0,2229	1,54 [0,71; 3,37] p=0,2757
>=60 ml/min	41/126 (32,5%)	NA [12,78; NA]	30/131 (22,9%)	17,35 [17,35; NA]	1,62 [0,94; 2,82] p=0,0847	1,42 [0,95; 2,13] p=0,0871	9,60% [-1,30%; 20,50%] p=0,0829	1,25 [0,78; 2,00] p=0,3618
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8190								
ja	43/140 (30,7%)	17,61 [10,05; NA]	29/137 (21,2%)	NA [12,85; NA]	1,65 [0,96; 2,85] p=0,0706	1,45 [0,96; 2,18] p=0,0736	9,50% [-0,70%; 19,80%] p=0,0681	1,26 [0,79; 2,02] p=0,3363
nein	15/55 (27,3%)	NA [13,01; NA]	11/56 (19,6%)	17,35 [17,35; NA]	1,53 [0,63; 3,72] p=0,3448	1,39 [0,70; 2,75] p=0,3465	7,60% [-8,10%; 23,30%] p=0,3411	1,46 [0,67; 3,18] p=0,3431

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1456								
Stadium I	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	10/36 (27,8%)	NA [4,96; NA]	0,57 [0,19; 1,70] p=0,3130	0,65 [0,28; 1,52] p=0,3157	-9,80% [-28,80%; 9,10%] p=0,3094	0,50 [0,19; 1,32] p=0,1640
Stadium II	20/56 (35,7%)	17,61 [9,23; NA]	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,05; 5,80] p=0,0353	1,95 [1,03; 3,69] p=0,0409	17,40% [1,50%; 33,30%] p=0,0323	1,63 [0,77; 3,42] p=0,1987
Stadium III	3/19 (15,8%)	NA [4,67; NA]	3/18 (16,7%)	NA [8,44; NA]	0,94 [0,16; 5,39] p=0,9431	0,95 [0,22; 4,10] p=0,9423	-0,90% [-24,70%; 22,90%] p=0,9424	1,37 [0,28; 6,87] p=0,6985
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4696								
anomal	5/11 (45,5%)	7,39 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,97; NA]	1,25 [0,26; 6,03] p=0,7851	1,14 [0,46; 2,78] p=0,7798	5,50% [-33,00%; 43,90%] p=0,7811	1,00 [0,30; 3,31] p=0,9963
normal	53/184 (28,8%)	17,61 [12,85; NA]	34/178 (19,1%)	NA [17,35; NA]	1,71 [1,05; 2,80] p=0,0310	1,51 [1,03; 2,20] p=0,0332	9,70% [1,00%; 18,40%] p=0,0293	1,43 [0,93; 2,19] p=0,1077
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7743								
ja	57/184 (31,0%)	17,61 [12,85; NA]	38/171 (22,2%)	NA [17,35; NA]	1,57 [0,97; 2,53] p=0,0630	1,39 [0,98; 1,99] p=0,0657	8,80% [-0,40%; 17,90%] p=0,0603	1,33 [0,88; 2,00] p=0,1755
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,08; 12,40] p=1,0000	1,00 [0,10; 9,86] p=1,0000	0,00% [-20,80%; 20,80%] p=1,0000	2,66 [0,24; 29,41] p=0,4251

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1431								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [12,85; NA]	9/55 (16,4%)	NA [12,85; NA]	2,13 [0,84; 5,42] p=0,1104	1,80 [0,86; 3,74] p=0,1171	13,00% [-2,80%; 28,90%] p=0,1072	1,72 [0,75; 3,94] p=0,2004
normal	10/44 (22,7%)	NA [13,01; NA]	12/52 (23,1%)	17,35 [NA; NA]	0,98 [0,38; 2,55] p=0,9678	0,98 [0,47; 2,06] p=0,9676	-0,30% [-17,20%; 16,50%] p=0,9676	0,71 [0,30; 1,72] p=0,4512
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7181								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [1,02; NA]	3/19 (15,8%)	NA [4,76; NA]	2,22 [0,44; 11,18] p=0,3332	1,86 [0,52; 6,65] p=0,3382	13,60% [-13,50%; 40,80%] p=0,3257	1,90 [0,45; 7,96] p=0,3793
Standardrisiko	38/138 (27,5%)	17,61 [12,85; NA]	30/147 (20,4%)	NA [17,35; NA]	1,48 [0,86; 2,56] p=0,1590	1,35 [0,89; 2,05] p=0,1607	7,10% [-2,80%; 17,00%] p=0,1581	1,23 [0,76; 1,99] p=0,3971
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1390								
ECOG-PS 0	28/90 (31,1%)	NA [12,78; NA]	11/71 (15,5%)	NA [17,35; NA]	2,46 [1,13; 5,39] p=0,0221	2,01 [1,08; 3,75] p=0,0286	15,60% [2,90%; 28,40%] p=0,0163	2,07 [1,03; 4,15] p=0,0414
ECOG-PS >=1	30/105 (28,6%)	17,61 [11,24; NA]	29/122 (23,8%)	NA [12,85; NA]	1,28 [0,71; 2,32] p=0,4119	1,20 [0,78; 1,86] p=0,4111	4,80% [-6,70%; 16,30%] p=0,4123	1,06 [0,63; 1,77] p=0,8331

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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								
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/195 (31,8%)	NA [NA; NA]	53/193 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3865	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3891	4,00% [-5,00%; 13,10%] p=0,3859	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5897
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7011								
männlich	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	32/117 (27,4%)	NA [11,34; NA]	1,07 [0,60; 1,91] p=0,8217	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8213	1,40% [-10,40%; 13,10%] p=0,8214	1,04 [0,63; 1,70] p=0,8895
weiblich	31/87 (35,6%)	NA [4,86; NA]	21/76 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,74; 2,83] p=0,2758	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2792	8,00% [-6,20%; 22,20%] p=0,2703	1,21 [0,69; 2,10] p=0,5067
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1562								
<65 Jahre	39/108 (36,1%)	NA [4,89; NA]	23/97 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,99; 3,35] p=0,0542	1,52 [0,98; 2,36] p=0,0588	12,40% [0,00%; 24,80%] p=0,0500	1,46 [0,87; 2,45] p=0,1495
>=65 Jahre	23/87 (26,4%)	NA [12,95; NA]	30/96 (31,3%)	NA [11,34; NA]	0,79 [0,42; 1,50] p=0,4747	0,85 [0,53; 1,34] p=0,4753	-4,80% [-17,90%; 8,30%] p=0,4717	0,81 [0,47; 1,41] p=0,4641
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8211								
weiß	43/151 (28,5%)	NA [NA; NA]	34/143 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,76; 2,15] p=0,3604	1,20 [0,81; 1,76] p=0,3613	4,70% [-5,30%; 14,70%] p=0,3581	1,15 [0,73; 1,80] p=0,5489

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	15/30 (50,0%)	7,59 [1,48; NA]	11/34 (32,4%)	NA [1,15; NA]	2,09 [0,76; 5,76] p=0,1547	1,54 [0,84; 2,83] p=0,1575	17,60% [-6,20%; 41,50%] p=0,1465	1,35 [0,62; 2,94] p=0,4506
andere	4/14 (28,6%)	4,70 [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	3,29 [1,05; NA]	0,40 [0,09; 1,83] p=0,2399	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2544	-21,40% [-55,50%; 12,60%] p=0,2176	0,97 [0,29; 3,23] p=0,9563
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8602								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	12,95 [3,35; NA]	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,72; 3,06] p=0,2808	1,31 [0,80; 2,13] p=0,2798	8,70% [-7,10%; 24,50%] p=0,2799	1,27 [0,70; 2,29] p=0,4340
>65 kg bis 85 kg	28/96 (29,2%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [11,34; NA]	1,11 [0,57; 2,19] p=0,7593	1,08 [0,66; 1,76] p=0,7592	2,10% [-11,50%; 15,70%] p=0,7579	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9254
>85 kg	11/37 (29,7%)	NA [3,29; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,06] p=0,7601	1,11 [0,56; 2,23] p=0,7584	3,10% [-16,50%; 22,70%] p=0,7593	1,18 [0,52; 2,67] p=0,6975
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2369								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [2,86; NA]	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,67; 4,08] p=0,2811	1,41 [0,75; 2,67] p=0,2856	10,60% [-8,40%; 29,50%] p=0,2732	1,51 [0,71; 3,22] p=0,2896
Mayo-Stadium II	28/76 (36,8%)	NA [4,73; NA]	22/80 (27,5%)	NA [11,34; NA]	1,54 [0,78; 3,03] p=0,2129	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2145	9,30% [-5,30%; 23,90%] p=0,2100	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2782

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	17/72 (23,6%)	NA [NA; NA]	20/70 (28,6%)	NA [3,94; NA]	0,77 [0,36; 1,64] p=0,5023	0,83 [0,47; 1,44] p=0,5019	-5,00% [-19,40%; 9,50%] p=0,5005	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3463
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1012								
Liste A	48/147 (32,7%)	NA [12,95; NA]	46/146 (31,5%)	NA [11,34; NA]	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8338	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8336	1,10% [-9,50%; 11,80%] p=0,8335	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8067
Liste B	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,85; 6,50] p=0,0954	1,96 [0,87; 4,42] p=0,1053	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0880	2,18 [0,88; 5,41] p=0,0921
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9452								
<60 ml/min	22/69 (31,9%)	NA [3,35; NA]	18/62 (29,0%)	NA [3,71; NA]	1,14 [0,54; 2,41] p=0,7245	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7240	2,90% [-12,90%; 18,60%] p=0,7229	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6902
>=60 ml/min	40/126 (31,7%)	NA [NA; NA]	35/131 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,19] p=0,3763	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3764	5,00% [-6,10%; 16,10%] p=0,3751	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6358
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2860								
ja	42/140 (30,0%)	NA [NA; NA]	38/137 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,66; 1,88] p=0,6784	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6780	2,30% [-8,40%; 12,90%] p=0,6776	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9415
nein	20/55 (36,4%)	NA [2,86; NA]	15/56 (26,8%)	NA [11,34; NA]	1,56 [0,70; 3,50] p=0,2797	1,36 [0,78; 2,37] p=0,2817	9,60% [-7,60%; 26,80%] p=0,2753	1,55 [0,79; 3,03] p=0,2004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1557								
Stadium I	16/39 (41,0%)	NA [1,48; NA]	7/36 (19,4%)	NA [11,34; NA]	2,88 [1,01; 8,18] p=0,0443	2,11 [0,98; 4,53] p=0,0554	21,60% [1,40%; 41,70%] p=0,0357	2,11 [0,87; 5,13] p=0,0998
Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [12,95; NA]	20/60 (33,3%)	NA [3,71; NA]	0,95 [0,44; 2,06] p=0,8919	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8915	-1,20% [-18,30%; 15,90%] p=0,8914	0,86 [0,45; 1,63] p=0,6378
Stadium III	6/19 (31,6%)	NA [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [4,70; NA]	1,61 [0,37; 7,05] p=0,5275	1,42 [0,48; 4,22] p=0,5269	9,40% [-19,00%; 37,70%] p=0,5182	2,19 [0,61; 7,76] p=0,2266
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7369								
anomal	5/11 (45,5%)	NA [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	2,07 [1,05; NA]	0,95 [0,20; 4,54] p=0,9521	0,97 [0,42; 2,26] p=0,9512	-1,20% [-40,00%; 37,60%] p=0,9511	1,05 [0,33; 3,32] p=0,9337
normal	57/184 (31,0%)	NA [NA; NA]	46/178 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2796	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2807	5,10% [-4,10%; 14,40%] p=0,2777	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4361
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6365								
ja	61/184 (33,2%)	NA [NA; NA]	48/171 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,81; 2,00] p=0,3003	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3016	5,10% [-4,50%; 14,70%] p=0,2981	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4353
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	5/22 (22,7%)	3,68 [1,05; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,62 [0,07; 5,45] p=0,6666

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5366								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [9,36; NA]	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,63] p=0,8167	1,08 [0,57; 2,04] p=0,8158	2,00% [-14,80%; 18,80%] p=0,8159	1,14 [0,54; 2,39] p=0,7356
normal	12/44 (27,3%)	NA [12,95; NA]	16/52 (30,8%)	NA [11,34; NA]	0,84 [0,35; 2,05] p=0,7087	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7082	-3,50% [-21,70%; 14,70%] p=0,7062	0,79 [0,37; 1,68] p=0,5449
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9045								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [0,99; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5612	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592	1,20 [0,37; 3,93] p=0,7650
Standardrisiko	42/138 (30,4%)	NA [NA; NA]	42/147 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,66; 1,82] p=0,7307	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7302	1,90% [-8,70%; 12,50%] p=0,7303	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8537
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2088								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [12,95; NA]	16/71 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,89; 3,66] p=0,0999	1,53 [0,91; 2,56] p=0,1077	11,90% [-1,90%; 25,70%] p=0,0911	1,55 [0,85; 2,84] p=0,1524
ECOG-PS >=1	31/105 (29,5%)	NA [NA; NA]	37/122 (30,3%)	NA [11,34; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8953	0,97 [0,65; 1,45] p=0,8951	-0,80% [-12,70%; 11,10%] p=0,8950	0,94 [0,58; 1,51] p=0,7951

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	17,61 [9,43; NA]	56/193 (29,0%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,97; 2,25] p=0,0685	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0717	8,80% [-0,70%; 18,20%] p=0,0685	1,17 [0,83; 1,67] p=0,3733
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6356								
männlich	44/108 (40,7%)	11,27 [7,62; NA]	39/117 (33,3%)	17,35 [11,30; NA]	1,38 [0,80; 2,37] p=0,2510	1,22 [0,87; 1,72] p=0,2510	7,40% [-5,20%; 20,00%] p=0,2493	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4678
weiblich	30/87 (34,5%)	NA [5,65; NA]	17/76 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,91; 3,67] p=0,0895	1,54 [0,93; 2,56] p=0,0957	12,10% [-1,60%; 25,80%] p=0,0829	1,48 [0,82; 2,69] p=0,1941
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0436								
<65 Jahre	41/108 (38,0%)	NA [9,20; NA]	34/97 (35,1%)	NA [5,52; NA]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6664	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6663	2,90% [-10,30%; 16,10%] p=0,6652	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6210
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	12,95 [5,82; NA]	22/96 (22,9%)	NA [17,35; NA]	2,06 [1,08; 3,91] p=0,0274	1,66 [1,05; 2,61] p=0,0299	15,00% [1,80%; 28,20%] p=0,0260	1,81 [1,05; 3,10] p=0,0319
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5497								
weiß	56/151 (37,1%)	17,61 [9,43; NA]	37/143 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,02; 2,78] p=0,0391	1,43 [1,01; 2,03] p=0,0418	11,20% [0,70%; 21,70%] p=0,0369	1,36 [0,90; 2,06] p=0,1493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	13/30 (43,3%)	12,95 [2,86; NA]	13/34 (38,2%)	17,35 [1,02; 17,35]	1,24 [0,45; 3,36] p=0,6810	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6784	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6785	0,89 [0,41; 1,92] p=0,7690
andere	5/14 (35,7%)	4,24 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	6,90 [1,05; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,76 [0,53; 5,80] p=0,3535
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8997								
<=65 kg	26/62 (41,9%)	12,95 [2,14; NA]	23/74 (31,1%)	17,35 [6,90; NA]	1,60 [0,79; 3,24] p=0,1908	1,35 [0,86; 2,11] p=0,1903	10,90% [-5,30%; 27,00%] p=0,1888	1,33 [0,76; 2,34] p=0,3137
>65 kg bis 85 kg	33/96 (34,4%)	17,61 [9,46; NA]	19/74 (25,7%)	NA [11,34; NA]	1,52 [0,78; 2,96] p=0,2237	1,34 [0,83; 2,15] p=0,2297	8,70% [-5,10%; 22,50%] p=0,2153	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6644
>85 kg	15/37 (40,5%)	11,11 [1,91; NA]	14/45 (31,1%)	NA [7,49; NA]	1,51 [0,61; 3,75] p=0,3771	1,30 [0,73; 2,34] p=0,3744	9,40% [-11,40%; 30,20%] p=0,3746	1,48 [0,71; 3,07] p=0,2961
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8933								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [9,20; NA]	12/43 (27,9%)	NA [11,30; NA]	1,46 [0,60; 3,58] p=0,4047	1,30 [0,70; 2,39] p=0,4065	8,30% [-10,90%; 27,50%] p=0,3988	1,22 [0,58; 2,55] p=0,6037
Mayo-Stadium II	26/76 (34,2%)	NA [9,43; NA]	24/80 (30,0%)	NA [11,34; NA]	1,21 [0,62; 2,38] p=0,5745	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5736	4,20% [-10,40%; 18,90%] p=0,5732	1,11 [0,64; 1,94] p=0,7124

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	7,62 [1,91; NA]	20/70 (28,6%)	NA [6,90; NA]	1,89 [0,94; 3,80] p=0,0731	1,51 [0,95; 2,38] p=0,0778	14,50% [-1,10%; 30,10%] p=0,0685	1,38 [0,78; 2,43] p=0,2682
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0085								
Liste A	53/147 (36,1%)	17,61 [9,43; NA]	49/146 (33,6%)	17,35 [7,49; NA]	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6548	1,07 [0,79; 1,47] p=0,6545	2,50% [-8,40%; 13,40%] p=0,6541	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7217
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [1,94; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	4,44 [1,66; 11,90] p=0,0022	2,94 [1,38; 6,25] p=0,0051	28,90% [11,50%; 46,20%] p=0,0011	3,39 [1,44; 7,99] p=0,0053
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2411								
<60 ml/min	27/69 (39,1%)	11,27 [3,71; NA]	15/62 (24,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,95; 4,29] p=0,0685	1,62 [0,95; 2,75] p=0,0753	14,90% [-0,80%; 30,60%] p=0,0621	1,71 [0,91; 3,21] p=0,0974
>=60 ml/min	47/126 (37,3%)	NA [9,23; NA]	41/131 (31,3%)	17,35 [11,30; NA]	1,31 [0,78; 2,19] p=0,3115	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3117	6,00% [-5,60%; 17,60%] p=0,3100	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7501
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5392								
ja	56/140 (40,0%)	12,95 [3,81; NA]	39/137 (28,5%)	NA [7,49; NA]	1,68 [1,01; 2,77] p=0,0436	1,41 [1,01; 1,96] p=0,0460	11,50% [0,40%; 22,60%] p=0,0415	1,33 [0,89; 2,01] p=0,1680
nein	18/55 (32,7%)	NA [9,23; NA]	17/56 (30,4%)	17,35 [11,34; NA]	1,12 [0,50; 2,49] p=0,7891	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7882	2,40% [-14,90%; 19,70%] p=0,7881	1,01 [0,52; 1,97] p=0,9667

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1485								
Stadium I	14/39 (35,9%)	NA [2,14; NA]	8/36 (22,2%)	NA [11,30; NA]	1,96 [0,70; 5,45] p=0,1967	1,61 [0,77; 3,39] p=0,2047	13,70% [-6,60%; 34,00%] p=0,1862	1,60 [0,67; 3,82] p=0,2891
Stadium II	22/56 (39,3%)	17,61 [9,23; NA]	20/60 (33,3%)	NA [2,83; NA]	1,29 [0,61; 2,76] p=0,5069	1,18 [0,73; 1,91] p=0,5056	6,00% [-11,50%; 23,40%] p=0,5047	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9284
Stadium III	9/19 (47,4%)	3,27 [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [2,83; NA]	3,15 [0,75; 13,17] p=0,1142	2,13 [0,80; 5,71] p=0,1323	25,10% [-4,40%; 54,70%] p=0,0953	3,61 [1,11; 11,75] p=0,0332
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7522								
anomal	6/11 (54,5%)	8,38 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	1,80 [0,37; 8,68] p=0,4711	1,36 [0,60; 3,10] p=0,4594	14,50% [-23,90%; 53,00%] p=0,4587	1,04 [0,32; 3,42] p=0,9507
normal	68/184 (37,0%)	17,61 [9,43; NA]	50/178 (28,1%)	NA [17,35; NA]	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0724	1,32 [0,97; 1,78] p=0,0745	8,90% [-0,70%; 18,50%] p=0,0704	1,26 [0,88; 1,82] p=0,2096
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7044								
ja	72/184 (39,1%)	17,61 [9,43; NA]	52/171 (30,4%)	NA [17,35; NA]	1,47 [0,95; 2,29] p=0,0855	1,29 [0,96; 1,72] p=0,0879	8,70% [-1,10%; 18,60%] p=0,0831	1,23 [0,86; 1,76] p=0,2546
nein	2/11 (18,2%)	9,23 [1,12; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	1,00 [0,15; 6,53] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,64] p=1,0000	0,00% [-27,90%; 27,90%] p=1,0000	1,35 [0,22; 8,44] p=0,7493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0507								
anomal	22/51 (43,1%)	11,11 [2,07; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,17; 6,34] p=0,0194	1,98 [1,09; 3,57] p=0,0238	21,30% [3,90%; 38,80%] p=0,0165	2,08 [1,03; 4,21] p=0,0410
normal	17/44 (38,6%)	17,61 [5,58; NA]	20/52 (38,5%)	11,34 [2,83; 17,35]	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9861	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9860	0,20% [-19,40%; 19,70%] p=0,9860	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5039
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1197								
Hochrisiko	4/17 (23,5%)	NA [1,87; NA]	6/19 (31,6%)	11,30 [1,08; NA]	0,67 [0,15; 2,93] p=0,5956	0,74 [0,25; 2,20] p=0,5943	-8,00% [-37,10%; 21,00%] p=0,5870	0,55 [0,15; 1,97] p=0,3566
Standardrisiko	59/138 (42,8%)	11,04 [5,65; NA]	44/147 (29,9%)	NA [17,35; NA]	1,75 [1,07; 2,85] p=0,0246	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0259	12,80% [1,70%; 23,90%] p=0,0234	1,40 [0,95; 2,07] p=0,0921
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8745								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [9,46; NA]	18/71 (25,4%)	NA [17,35; NA]	1,55 [0,78; 3,08] p=0,2146	1,36 [0,83; 2,22] p=0,2206	9,10% [-5,00%; 23,20%] p=0,2062	1,35 [0,75; 2,41] p=0,3147
ECOG-PS >=1	43/105 (41,0%)	11,04 [3,71; NA]	38/122 (31,1%)	NA [7,49; NA]	1,53 [0,89; 2,65] p=0,1250	1,31 [0,93; 1,86] p=0,1252	9,80% [-2,70%; 22,30%] p=0,1239	1,24 [0,80; 1,93] p=0,3300

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	102/195 (52,3%)	4,70 [2,83; 7,36]	112/193 (58,0%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,80 [0,54; 1,19] p=0,2733	0,91 [0,76; 1,08] p=0,2765	-5,50% [-15,50%; 4,40%] p=0,2757	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2950
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8836								
männlich	54/108 (50,0%)	4,70 [2,30; 11,04]	67/117 (57,3%)	2,92 [1,97; 4,27]	0,75 [0,44; 1,26] p=0,2759	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2780	-7,30% [-20,30%; 5,70%] p=0,2738	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2229
weiblich	48/87 (55,2%)	3,94 [1,97; 7,39]	45/76 (59,2%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,85 [0,46; 1,58] p=0,6045	0,93 [0,71; 1,22] p=0,6026	-4,00% [-19,20%; 11,20%] p=0,6028	0,82 [0,54; 1,23] p=0,3354
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0362								
<65 Jahre	60/108 (55,6%)	3,94 [2,17; 7,36]	51/97 (52,6%)	3,78 [2,83; 11,53]	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6699	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6699	3,00% [-10,70%; 16,60%] p=0,6691	1,07 [0,73; 1,55] p=0,7385
\geq 65 Jahre	42/87 (48,3%)	4,96 [2,23; 11,04]	61/96 (63,5%)	1,97 [1,84; 2,92]	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0381	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0422	-15,30% [-29,50%; -1,00%] p=0,0357	0,60 [0,41; 0,90] p=0,0125

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9980								
weiß	81/151 (53,6%)	4,70 [2,83; 7,39]	84/143 (58,7%)	2,89 [2,23; 3,75]	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3794	0,91 [0,75; 1,12] p=0,3786	-5,10% [-16,40%; 6,20%] p=0,3777	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1323
asiatisch	18/30 (60,0%)	2,17 [1,08; 9,33]	22/34 (64,7%)	1,94 [1,22; 3,78]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7002	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6995	-4,70% [-28,50%; 19,10%] p=0,6981	0,84 [0,45; 1,57] p=0,5855
andere	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,05; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	0,88 [0,22; 3,54] p=0,8559
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0407								
<=65 kg	30/62 (48,4%)	5,58 [2,30; NA]	46/74 (62,2%)	2,79 [1,91; 3,29]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1084	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1162	-13,80% [-30,40%; 2,90%] p=0,1047	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0497
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	2,79 [1,94; 5,13]	37/74 (50,0%)	4,27 [2,79; 14,55]	1,40 [0,76; 2,58] p=0,2806	1,17 [0,88; 1,55] p=0,2869	8,30% [-6,70%; 23,40%] p=0,2784	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3798
>85 kg	16/37 (43,2%)	7,42 [2,96; NA]	29/45 (64,4%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,42 [0,17; 1,03] p=0,0564	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0678	-21,20% [-42,40%; 0,00%] p=0,0502	0,51 [0,27; 0,94] p=0,0303
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8663								
Mayo-Stadium I	27/47 (57,4%)	4,70 [1,97; 7,42]	28/43 (65,1%)	2,92 [1,94; 4,63]	0,72 [0,31; 1,70] p=0,4585	0,88 [0,64; 1,23] p=0,4557	-7,70% [-27,70%; 12,40%] p=0,4538	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4612

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	5,13 [2,83; 9,66]	46/80 (57,5%)	2,92 [1,97; 4,99]	0,87 [0,46; 1,63] p=0,6562	0,94 [0,71; 1,24] p=0,6558	-3,60% [-19,10%; 12,00%] p=0,6550	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4879
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	34/72 (47,2%)	3,09 [1,91; NA]	38/70 (54,3%)	2,79 [1,91; 3,78]	0,75 [0,39; 1,46] p=0,4016	0,87 [0,63; 1,20] p=0,4010	-7,10% [-23,50%; 9,30%] p=0,3987	0,76 [0,48; 1,22] p=0,2555
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1343								
Liste A	83/147 (56,5%)	3,75 [2,00; 6,28]	84/146 (57,5%)	2,89 [2,10; 3,78]	0,96 [0,60; 1,52] p=0,8533	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8530	-1,10% [-12,40%; 10,30%] p=0,8530	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5423
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,71; NA]	28/47 (59,6%)	2,83 [1,91; 6,24]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0526	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0573	-20,00% [-39,70%; -0,30%] p=0,0467	0,56 [0,31; 1,00] p=0,0488
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2695								
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	3,75 [1,94; NA]	38/62 (61,3%)	2,92 [1,81; 4,27]	0,55 [0,27; 1,10] p=0,0888	0,76 [0,55; 1,04] p=0,0894	-14,90% [-31,80%; 2,00%] p=0,0836	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0745
>=60 ml/min	70/126 (55,6%)	4,70 [2,83; 7,39]	74/131 (56,5%)	2,89 [2,10; 3,84]	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8805	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8803	-0,90% [-13,10%; 11,20%] p=0,8803	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5123
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9529								
ja	71/140 (50,7%)	3,94 [2,30; 7,62]	76/137 (55,5%)	2,89 [2,23; 3,78]	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4282	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4278	-4,80% [-16,50%; 7,00%] p=0,4268	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2383

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	31/55 (56,4%)	4,70 [2,00; 12,26]	36/56 (64,3%)	2,92 [1,91; 4,76]	0,72 [0,33; 1,54] p=0,3957	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3959	-7,90% [-26,10%; 10,20%] p=0,3922	0,79 [0,49; 1,29] p=0,3504
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3333								
Stadium I	21/39 (53,8%)	4,70 [1,97; NA]	19/36 (52,8%)	1,97 [1,91; 14,55]	1,04 [0,42; 2,59] p=0,9267	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9262	1,10% [-21,50%; 23,70%] p=0,9262	0,75 [0,40; 1,40] p=0,3638
Stadium II	35/56 (62,5%)	2,20 [1,91; 7,42]	35/60 (58,3%)	2,83 [1,91; 4,86]	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6481	1,07 [0,80; 1,44] p=0,6464	4,20% [-13,60%; 22,00%] p=0,6461	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8745
Stadium III	9/19 (47,4%)	5,58 [1,91; NA]	15/18 (83,3%)	2,92 [0,99; 4,67]	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0239	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0322	-36,00% [-64,30%; -7,70%] p=0,0127	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0662
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2587								
anomal	7/11 (63,6%)	4,21 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	4,27 [1,87; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,40 [0,46; 4,24] p=0,5486
normal	95/184 (51,6%)	4,70 [2,83; 7,42]	106/178 (59,6%)	2,83 [2,10; 3,75]	0,72 [0,48; 1,10] p=0,1301	0,87 [0,72; 1,04] p=0,1305	-7,90% [-18,10%; 2,30%] p=0,1282	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0765
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4692								
ja	99/184 (53,8%)	4,70 [2,83; 7,36]	102/171 (59,6%)	2,89 [2,07; 3,78]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2676	0,90 [0,75; 1,08] p=0,2667	-5,80% [-16,10%; 4,40%] p=0,2658	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1361

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	3/11 (27,3%)	2,96 [0,95; 12,26]	10/22 (45,5%)	2,83 [1,94; 3,81]	0,45 [0,09; 2,16] p=0,3211	0,60 [0,21; 1,75] p=0,3486	-18,20% [-51,70%; 15,40%] p=0,2881	0,70 [0,15; 3,25] p=0,6486
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2657								
anomal	24/51 (47,1%)	7,42 [1,94; NA]	34/55 (61,8%)	2,83 [1,87; 4,27]	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1290	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1349	-14,80% [-33,50%; 4,00%] p=0,1234	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0903
normal	24/44 (54,5%)	3,71 [1,91; 9,33]	30/52 (57,7%)	2,92 [1,94; 6,24]	0,88 [0,39; 1,98] p=0,7580	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7576	-3,10% [-23,10%; 16,80%] p=0,7568	0,96 [0,56; 1,64] p=0,8751
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4572								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,94 [1,02; NA]	13/19 (68,4%)	2,02 [1,08; 3,75]	0,52 [0,13; 2,02] p=0,3483	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3540	-15,50% [-47,10%; 16,10%] p=0,3373	0,53 [0,22; 1,29] p=0,1599
Standardrisiko	69/138 (50,0%)	5,13 [2,83; 9,33]	82/147 (55,8%)	2,92 [1,97; 4,67]	0,79 [0,50; 1,26] p=0,3292	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3303	-5,80% [-17,40%; 5,80%] p=0,3276	0,81 [0,58; 1,11] p=0,1903
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7168								
ECOG-PS 0	50/90 (55,6%)	4,70 [2,00; 7,42]	42/71 (59,2%)	2,92 [1,97; 4,67]	0,86 [0,46; 1,62] p=0,6478	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6454	-3,60% [-19,00%; 11,80%] p=0,6462	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4192
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	4,73 [2,79; 9,66]	70/122 (57,4%)	2,83 [1,97; 3,78]	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2378	0,86 [0,68; 1,10] p=0,2415	-7,90% [-20,80%; 5,10%] p=0,2357	0,78 [0,54; 1,12] p=0,1778

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/195 (56,9%)	2,30 [1,91; 4,57]	121/193 (62,7%)	2,83 [1,97; 3,68]	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2652	0,91 [0,78; 1,07] p=0,2629	-5,50% [-15,20%; 4,10%] p=0,2619	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4446
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0641								
männlich	64/108 (59,3%)	1,91 [1,08; 3,84]	71/117 (60,7%)	2,86 [1,97; 3,81]	0,94 [0,55; 1,61] p=0,8279	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8276	-1,40% [-14,20%; 11,40%] p=0,8275	1,09 [0,78; 1,54] p=0,5990
weiblich	47/87 (54,0%)	4,14 [1,97; 9,33]	50/76 (65,8%)	2,10 [1,91; 3,38]	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1280	0,82 [0,64; 1,06] p=0,1264	-11,80% [-26,70%; 3,20%] p=0,1229	0,65 [0,43; 0,97] p=0,0336
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6308								
<65 Jahre	62/108 (57,4%)	3,75 [1,97; 4,89]	55/97 (56,7%)	3,38 [2,14; 4,67]	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9189	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9188	0,70% [-12,90%; 14,30%] p=0,9187	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8173
>=65 Jahre	49/87 (56,3%)	1,91 [1,22; 4,67]	66/96 (68,8%)	1,97 [1,87; 3,22]	0,59 [0,32; 1,07] p=0,0831	0,82 [0,65; 1,03] p=0,0879	-12,40% [-26,40%; 1,50%] p=0,0808	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3878
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7015								
weiß	86/151 (57,0%)	2,83 [1,94; 4,70]	92/143 (64,3%)	2,79 [1,91; 3,52]	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1963	0,89 [0,74; 1,06] p=0,1959	-7,40% [-18,50%; 3,80%] p=0,1938	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2079

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	21/30 (70,0%)	1,91 [1,15; 4,57]	23/34 (67,6%)	2,83 [1,87; 3,78]	1,12 [0,39; 3,23] p=0,8406	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8391	2,40% [-20,40%; 25,10%] p=0,8391	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8560
andere	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,97; NA]	0,67 [0,14; 3,11] p=0,6109	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6091	-8,90% [-42,40%; 24,60%] p=0,6015	1,50 [0,42; 5,35] p=0,5364
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5356								
<=65 kg	34/62 (54,8%)	4,14 [1,91; 12,26]	47/74 (63,5%)	2,83 [1,91; 3,91]	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3064	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3114	-8,70% [-25,20%; 7,90%] p=0,3041	0,77 [0,50; 1,20] p=0,2515
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	1,94 [1,05; 4,89]	42/74 (56,8%)	3,75 [1,91; 4,14]	1,07 [0,58; 1,97] p=0,8371	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8370	1,60% [-13,40%; 16,60%] p=0,8367	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7763
>85 kg	21/37 (56,8%)	2,04 [1,28; 6,50]	32/45 (71,1%)	2,10 [1,45; 3,38]	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1788	0,80 [0,57; 1,12] p=0,1902	-14,40% [-35,10%; 6,40%] p=0,1749	0,78 [0,45; 1,36] p=0,3891
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4248								
Mayo-Stadium I	26/47 (55,3%)	3,78 [1,15; NA]	29/43 (67,4%)	2,86 [1,91; 4,67]	0,60 [0,25; 1,41] p=0,2413	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2398	-12,10% [-32,10%; 7,80%] p=0,2338	0,82 [0,48; 1,41] p=0,4796
Mayo-Stadium II	49/76 (64,5%)	2,30 [1,91; 4,60]	52/80 (65,0%)	3,22 [1,94; 4,01]	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9453	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9452	-0,50% [-15,50%; 14,50%] p=0,9452	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7135

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	36/72 (50,0%)	1,91 [1,28; 13,77]	40/70 (57,1%)	1,97 [1,15; 3,38]	0,75 [0,39; 1,45] p=0,3952	0,88 [0,64; 1,19] p=0,3946	-7,10% [-23,50%; 9,20%] p=0,3923	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2866
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2844								
Liste A	86/147 (58,5%)	1,97 [1,91; 4,67]	88/146 (60,3%)	2,86 [1,97; 3,78]	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7581	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7577	-1,80% [-13,00%; 9,50%] p=0,7576	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7909
Liste B	25/48 (52,1%)	2,89 [1,05; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,08; 3,68]	0,46 [0,20; 1,07] p=0,0715	0,74 [0,53; 1,03] p=0,0753	-18,10% [-37,40%; 1,10%] p=0,0649	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1823
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7922								
<60 ml/min	38/69 (55,1%)	1,97 [1,87; 4,57]	38/62 (61,3%)	2,83 [1,87; 4,01]	0,77 [0,39; 1,55] p=0,4732	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4709	-6,20% [-23,10%; 10,70%] p=0,4702	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6458
>=60 ml/min	73/126 (57,9%)	2,89 [1,91; 4,89]	83/131 (63,4%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,80 [0,48; 1,31] p=0,3746	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3751	-5,40% [-17,40%; 6,50%] p=0,3731	0,86 [0,62; 1,17] p=0,3352
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6522								
ja	80/140 (57,1%)	2,04 [1,91; 4,14]	86/137 (62,8%)	2,83 [1,91; 3,68]	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3399	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3396	-5,60% [-17,20%; 5,90%] p=0,3381	0,85 [0,62; 1,15] p=0,2836
nein	31/55 (56,4%)	2,86 [1,22; 12,26]	35/56 (62,5%)	2,86 [1,94; 6,50]	0,78 [0,36; 1,66] p=0,5122	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5116	-6,10% [-24,40%; 12,10%] p=0,5096	0,97 [0,59; 1,57] p=0,8881

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3912								
Stadium I	28/39 (71,8%)	1,56 [1,02; 1,97]	23/36 (63,9%)	1,94 [1,02; 3,75]	1,44 [0,54; 3,81] p=0,4664	1,12 [0,82; 1,54] p=0,4674	7,90% [-13,20%; 29,00%] p=0,4629	1,14 [0,65; 1,99] p=0,6432
Stadium II	35/56 (62,5%)	1,92 [1,08; 6,50]	42/60 (70,0%)	1,97 [1,87; 3,52]	0,71 [0,33; 1,55] p=0,3949	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3964	-7,50% [-24,70%; 9,70%] p=0,3923	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4488
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,98 [1,02; NA]	16/18 (88,9%)	2,00 [0,99; 3,68]	0,14 [0,03; 0,78] p=0,0174	0,59 [0,38; 0,94] p=0,0245	-36,30% [-63,00%; -9,50%] p=0,0079	0,55 [0,25; 1,23] p=0,1466
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5667								
anomal	6/11 (54,5%)	3,25 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	4,27 [1,08; NA]	1,80 [0,37; 8,68] p=0,4711	1,36 [0,60; 3,10] p=0,4594	14,50% [-23,90%; 53,00%] p=0,4587	1,27 [0,41; 3,95] p=0,6793
normal	105/184 (57,1%)	2,30 [1,91; 4,60]	115/178 (64,6%)	2,83 [1,94; 3,38]	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1423	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1426	-7,50% [-17,60%; 2,50%] p=0,1404	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2856
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5776								
ja	108/184 (58,7%)	2,69 [1,91; 4,57]	110/171 (64,3%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,79 [0,51; 1,21] p=0,2768	0,91 [0,77; 1,08] p=0,2758	-5,60% [-15,70%; 4,50%] p=0,2748	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3792
nein	3/11 (27,3%)	2,04 [0,95; 12,26]	11/22 (50,0%)	2,40 [1,05; 4,01]	0,38 [0,08; 1,80] p=0,2201	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2586	-22,70% [-56,30%; 10,90%] p=0,1850	1,15 [0,31; 4,28] p=0,8343

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3937								
anomal	27/51 (52,9%)	1,97 [1,02; NA]	38/55 (69,1%)	1,91 [1,05; 2,83]	0,50 [0,23; 1,11] p=0,0896	0,77 [0,56; 1,05] p=0,0959	-16,10% [-34,50%; 2,20%] p=0,0846	0,69 [0,42; 1,13] p=0,1370
normal	25/44 (56,8%)	2,76 [1,87; 9,33]	36/52 (69,2%)	2,89 [1,97; 3,91]	0,58 [0,25; 1,35] p=0,2104	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2188	-12,40% [-31,70%; 6,90%] p=0,2069	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5122
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6486								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	2,83 [0,99; NA]	12/19 (63,2%)	2,10 [1,45; 3,52]	0,83 [0,22; 3,19] p=0,7929	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7909	-4,30% [-36,20%; 27,60%] p=0,7900	0,69 [0,29; 1,66] p=0,4044
Standardrisiko	78/138 (56,5%)	2,04 [1,91; 4,60]	96/147 (65,3%)	2,40 [1,91; 3,75]	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1292	0,86 [0,72; 1,04] p=0,1318	-8,80% [-20,10%; 2,50%] p=0,1275	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2864
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7684								
ECOG-PS 0	59/90 (65,6%)	2,00 [1,91; 4,57]	49/71 (69,0%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,85 [0,44; 1,66] p=0,6439	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6411	-3,50% [-18,00%; 11,10%] p=0,6416	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5630
ECOG-PS >=1	52/105 (49,5%)	2,83 [1,87; 6,54]	72/122 (59,0%)	2,83 [1,97; 3,78]	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1530	0,84 [0,66; 1,07] p=0,1576	-9,50% [-22,40%; 3,50%] p=0,1507	0,85 [0,60; 1,22] p=0,3825
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7924								
männlich	35/108 (32,4%)	17,61 [17,61; NA]	50/117 (42,7%)	8,21 [3,81; NA]	0,64 [0,37; 1,11] p=0,1112	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1148	-10,30% [-22,90%; 2,30%] p=0,1076	0,70 [0,46; 1,09] p=0,1176
weiblich	29/87 (33,3%)	NA [7,39; NA]	32/76 (42,1%)	4,93 [3,38; NA]	0,69 [0,36; 1,30] p=0,2498	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2491	-8,80% [-23,60%; 6,10%] p=0,2478	0,65 [0,39; 1,07] p=0,0901
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6247								
<65 Jahre	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	36/97 (37,1%)	11,53 [4,01; NA]	0,68 [0,38; 1,23] p=0,2011	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2015	-8,40% [-21,30%; 4,40%] p=0,1997	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0841
>=65 Jahre	33/87 (37,9%)	17,61 [3,75; NA]	46/96 (47,9%)	4,63 [3,75; 12,22]	0,66 [0,37; 1,20] p=0,1744	0,79 [0,56; 1,11] p=0,1782	-10,00% [-24,30%; 4,30%] p=0,1704	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2536
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9653								
weiß	52/151 (34,4%)	17,61 [11,86; NA]	61/143 (42,7%)	4,93 [4,04; NA]	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1482	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1490	-8,20% [-19,30%; 2,90%] p=0,1465	0,69 [0,48; 1,00] p=0,0515
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [1,97; NA]	15/34 (44,1%)	3,91 [2,86; NA]	0,63 [0,23; 1,75] p=0,3813	0,76 [0,40; 1,42] p=0,3846	-10,80% [-34,50%; 12,90%] p=0,3731	0,72 [0,32; 1,60] p=0,4183

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,94; NA]	0,28 [0,05; 1,69] p=0,1584	0,38 [0,09; 1,59] p=0,1861	-23,20% [-53,20%; 6,80%] p=0,1291	0,63 [0,13; 3,12] p=0,5666
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3186								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	NA [7,39; NA]	36/74 (48,6%)	4,67 [2,86; 12,22]	0,43 [0,21; 0,88] p=0,0203	0,60 [0,38; 0,94] p=0,0259	-19,60% [-35,70%; -3,60%] p=0,0165	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0272
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	17,61 [4,60; NA]	28/74 (37,8%)	NA [3,78; NA]	0,99 [0,53; 1,84] p=0,9642	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9640	-0,30% [-15,00%; 14,40%] p=0,9641	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7405
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [6,28; NA]	18/45 (40,0%)	11,53 [3,75; NA]	0,56 [0,22; 1,42] p=0,2205	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2292	-13,00% [-33,20%; 7,30%] p=0,2090	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1304
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7522								
Mayo-Stadium I	16/47 (34,0%)	NA [7,39; NA]	17/43 (39,5%)	11,53 [2,79; NA]	0,79 [0,33; 1,86] p=0,5912	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5894	-5,50% [-25,40%; 14,40%] p=0,5890	0,69 [0,35; 1,37] p=0,2875
Mayo-Stadium II	24/76 (31,6%)	NA [6,28; NA]	35/80 (43,8%)	6,31 [4,04; NA]	0,59 [0,31; 1,14] p=0,1183	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1226	-12,20% [-27,30%; 2,90%] p=0,1136	0,76 [0,45; 1,28] p=0,3077
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	17,61 [4,80; NA]	30/70 (42,9%)	3,38 [2,83; 8,21]	0,67 [0,34; 1,32] p=0,2442	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2455	-9,50% [-25,40%; 6,40%] p=0,2405	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0579
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0253								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	52/147 (35,4%)	17,61 [7,39; NA]	56/146 (38,4%)	11,53 [4,27; NA]	0,88 [0,55; 1,42] p=0,5974	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5970	-3,00% [-14,00%; 8,10%] p=0,5966	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4019
Liste B	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/47 (55,3%)	3,75 [2,79; 12,22]	0,27 [0,11; 0,64] p=0,0027	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0049	-30,30% [-49,10%; -11,60%] p=0,0015	0,37 [0,19; 0,74] p=0,0049
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7647								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	17,61 [4,67; NA]	27/62 (43,5%)	4,93 [3,75; NA]	0,53 [0,26; 1,09] p=0,0839	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0865	-14,60% [-30,90%; 1,80%] p=0,0806	0,64 [0,36; 1,15] p=0,1364
>=60 ml/min	44/126 (34,9%)	NA [7,52; NA]	55/131 (42,0%)	4,99 [3,78; NA]	0,74 [0,45; 1,23] p=0,2456	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2471	-7,10% [-18,90%; 4,80%] p=0,2431	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0800
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6059								
ja	46/140 (32,9%)	17,61 [11,86; NA]	56/137 (40,9%)	4,93 [3,81; NA]	0,71 [0,43; 1,16] p=0,1673	0,80 [0,59; 1,10] p=0,1685	-8,00% [-19,30%; 3,30%] p=0,1653	0,73 [0,50; 1,09] p=0,1240
nein	18/55 (32,7%)	NA [7,39; NA]	26/56 (46,4%)	5,52 [2,83; NA]	0,56 [0,26; 1,21] p=0,1419	0,70 [0,44; 1,13] p=0,1464	-13,70% [-31,70%; 4,30%] p=0,1360	0,60 [0,33; 1,10] p=0,0975
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0932								
Stadium I	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	17/36 (47,2%)	3,75 [1,94; NA]	0,34 [0,12; 0,90] p=0,0292	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0359	-24,10% [-45,10%; -3,20%] p=0,0242	0,30 [0,14; 0,69] p=0,0043

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	24/56 (42,9%)	17,61 [2,83; NA]	27/60 (45,0%)	6,31 [4,63; NA]	0,92 [0,44; 1,91] p=0,8170	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8164	-2,10% [-20,20%; 15,90%] p=0,8162	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7948
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [2,00; NA]	9/18 (50,0%)	4,67 [1,08; NA]	0,36 [0,09; 1,42] p=0,1431	0,53 [0,22; 1,27] p=0,1542	-23,70% [-54,10%; 6,70%] p=0,1271	0,51 [0,17; 1,51] p=0,2220
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0510								
anomal	1/11 (9,1%)	NA [3,48; NA]	8/15 (53,3%)	4,27 [1,97; NA]	0,09 [0,01; 0,87] p=0,0216	0,17 [0,03; 1,17] p=0,0720	-44,20% [-74,70%; -13,80%] p=0,0044	0,09 [0,01; 0,72] p=0,0238
normal	63/184 (34,2%)	17,61 [11,86; NA]	74/178 (41,6%)	6,31 [4,01; NA]	0,73 [0,48; 1,12] p=0,1509	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1517	-7,30% [-17,30%; 2,60%] p=0,1494	0,76 [0,55; 1,07] p=0,1182
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8902								
ja	63/184 (34,2%)	17,61 [17,61; NA]	76/171 (44,4%)	5,52 [3,91; NA]	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0493	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0502	-10,20% [-20,30%; -0,10%] p=0,0482	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0294
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	6/22 (27,3%)	4,01 [2,23; NA]	0,27 [0,03; 2,56] p=0,2356	0,33 [0,05; 2,44] p=0,2791	-18,20% [-43,40%; 7,00%] p=0,1573	0,77 [0,09; 6,39] p=0,8046
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7330								
anomal	16/51 (31,4%)	NA [7,39; NA]	23/55 (41,8%)	4,67 [3,75; NA]	0,64 [0,29; 1,41] p=0,2674	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2711	-10,40% [-28,70%; 7,80%] p=0,2612	0,63 [0,33; 1,21] p=0,1656

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	14/44 (31,8%)	17,61 [3,98; NA]	27/52 (51,9%)	4,67 [3,75; NA]	0,43 [0,19; 1,00] p=0,0484	0,61 [0,37; 1,02] p=0,0576	-20,10% [-39,40%; -0,80%] p=0,0415	0,53 [0,27; 1,03] p=0,0626
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6482								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	8/19 (42,1%)	2,83 [1,05; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6799	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6776	-6,80% [-38,60%; 25,00%] p=0,6743	0,52 [0,17; 1,52] p=0,2304
Standardrisiko	42/138 (30,4%)	17,61 [17,61; NA]	63/147 (42,9%)	6,31 [4,04; NA]	0,58 [0,36; 0,95] p=0,0301	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0325	-12,40% [-23,50%; -1,30%] p=0,0281	0,64 [0,43; 0,94] p=0,0231
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6076								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [7,52; NA]	26/71 (36,6%)	NA [3,75; NA]	0,91 [0,47; 1,74] p=0,7751	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7741	-2,20% [-17,10%; 12,70%] p=0,7747	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3647
ECOG-PS >=1	33/105 (31,4%)	17,61 [7,39; NA]	56/122 (45,9%)	4,80 [3,81; 11,53]	0,54 [0,31; 0,93] p=0,0263	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0299	-14,50% [-27,00%; -1,90%] p=0,0236	0,65 [0,42; 0,99] p=0,0475
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/195 (35,9%)	NA [9,30; NA]	80/193 (41,5%)	11,14 [4,86; NA]	0,80 [0,53; 1,20] p=0,2773	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2829	-5,30% [-14,90%; 4,30%] p=0,2799	0,83 [0,60; 1,16] p=0,2753
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5121								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	43/108 (39,8%)	NA [4,73; NA]	52/117 (44,4%)	6,70 [3,84; NA]	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4834	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4838	-4,60% [-17,50%; 8,30%] p=0,4817	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6960
weiblich	27/87 (31,0%)	NA [12,26; NA]	28/76 (36,8%)	NA [3,98; NA]	0,77 [0,40; 1,48] p=0,4355	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4341	-5,80% [-20,40%; 8,80%] p=0,4345	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2943
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7139								
<65 Jahre	35/108 (32,4%)	NA [NA; NA]	32/97 (33,0%)	NA [4,99; NA]	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9295	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9293	-0,60% [-13,40%; 12,30%] p=0,9293	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7537
>=65 Jahre	35/87 (40,2%)	9,30 [3,75; NA]	48/96 (50,0%)	5,19 [2,83; 11,14]	0,67 [0,38; 1,21] p=0,1861	0,81 [0,58; 1,11] p=0,1898	-9,80% [-24,10%; 4,60%] p=0,1824	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3148
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7363								
weiß	54/151 (35,8%)	NA [7,62; NA]	59/143 (41,3%)	11,14 [4,76; NA]	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3336	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3334	-5,50% [-16,60%; 5,60%] p=0,3324	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2332
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [1,91; NA]	15/34 (44,1%)	5,58 [2,86; NA]	0,84 [0,31; 2,29] p=0,7412	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7401	-4,10% [-28,30%; 20,10%] p=0,7388	0,86 [0,40; 1,84] p=0,7027
andere	4/14 (28,6%)	2,83 [1,91; NA]	6/16 (37,5%)	NA [2,83; NA]	0,67 [0,14; 3,11] p=0,6109	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6091	-8,90% [-42,40%; 24,60%] p=0,6015	1,50 [0,42; 5,35] p=0,5355
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8618								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	23/62 (37,1%)	12,26 [3,81; NA]	33/74 (44,6%)	4,93 [2,92; NA]	0,73 [0,37; 1,46] p=0,3780	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3809	-7,50% [-24,00%; 9,00%] p=0,3736	0,78 [0,46; 1,33] p=0,3570
>65 kg bis 85 kg	35/96 (36,5%)	NA [4,96; NA]	28/74 (37,8%)	11,14 [4,63; NA]	0,94 [0,50; 1,76] p=0,8539	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8533	-1,40% [-16,00%; 13,30%] p=0,8536	0,92 [0,56; 1,52] p=0,7553
>85 kg	12/37 (32,4%)	NA [4,73; NA]	19/45 (42,2%)	11,53 [3,75; NA]	0,66 [0,27; 1,63] p=0,3659	0,77 [0,43; 1,37] p=0,3704	-9,80% [-30,70%; 11,10%] p=0,3580	0,73 [0,35; 1,51] p=0,3998
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3268								
Mayo-Stadium I	10/47 (21,3%)	NA [NA; NA]	15/43 (34,9%)	NA [4,76; NA]	0,51 [0,20; 1,29] p=0,1523	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1571	-13,60% [-32,00%; 4,80%] p=0,1480	0,51 [0,23; 1,15] p=0,1041
Mayo-Stadium II	30/76 (39,5%)	NA [3,94; NA]	34/80 (42,5%)	11,14 [4,86; NA]	0,88 [0,47; 1,67] p=0,7018	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7013	-3,00% [-18,50%; 12,40%] p=0,7007	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8348
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	30/72 (41,7%)	5,52 [2,86; NA]	31/70 (44,3%)	3,38 [2,76; NA]	0,90 [0,46; 1,75] p=0,7534	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7526	-2,60% [-18,90%; 13,70%] p=0,7525	0,84 [0,51; 1,39] p=0,4924
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6468								
Liste A	54/147 (36,7%)	NA [5,52; NA]	63/146 (43,2%)	6,37 [3,84; NA]	0,77 [0,48; 1,22] p=0,2630	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2636	-6,40% [-17,60%; 4,80%] p=0,2612	0,79 [0,55; 1,14] p=0,2094

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	16/48 (33,3%)	NA [3,81; NA]	17/47 (36,2%)	NA [4,04; NA]	0,88 [0,38; 2,05] p=0,7727	0,92 [0,53; 1,60] p=0,7717	-2,80% [-22,00%; 16,30%] p=0,7715	0,97 [0,49; 1,92] p=0,9270
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0593								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,81 [1,91; 12,26]	27/62 (43,5%)	5,19 [2,89; NA]	1,19 [0,60; 2,37] p=0,6250	1,10 [0,75; 1,60] p=0,6248	4,30% [-12,80%; 21,30%] p=0,6232	1,24 [0,75; 2,07] p=0,4038
>=60 ml/min	37/126 (29,4%)	NA [NA; NA]	53/131 (40,5%)	11,53 [4,99; NA]	0,61 [0,36; 1,03] p=0,0629	0,73 [0,52; 1,02] p=0,0657	-11,10% [-22,70%; 0,50%] p=0,0602	0,65 [0,42; 0,98] p=0,0411
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3703								
ja	55/140 (39,3%)	NA [4,73; NA]	57/137 (41,6%)	6,24 [3,81; NA]	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6946	0,94 [0,71; 1,26] p=0,6941	-2,30% [-13,90%; 9,20%] p=0,6940	0,91 [0,63; 1,32] p=0,6251
nein	15/55 (27,3%)	NA [12,26; NA]	23/56 (41,1%)	11,53 [4,76; NA]	0,54 [0,24; 1,19] p=0,1273	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1326	-13,80% [-31,30%; 3,70%] p=0,1212	0,63 [0,33; 1,20] p=0,1611
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6164								
Stadium I	11/39 (28,2%)	NA [3,94; NA]	11/36 (30,6%)	NA [1,94; NA]	0,89 [0,33; 2,41] p=0,8244	0,92 [0,46; 1,86] p=0,8232	-2,40% [-23,00%; 18,30%] p=0,8234	0,76 [0,33; 1,75] p=0,5135
Stadium II	25/56 (44,6%)	12,26 [2,89; NA]	24/60 (40,0%)	8,51 [4,70; NA]	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6145	1,12 [0,73; 1,71] p=0,6130	4,60% [-13,30%; 22,60%] p=0,6127	1,09 [0,62; 1,91] p=0,7707

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	10/19 (52,6%)	1,91 [0,99; NA]	10/18 (55,6%)	3,98 [1,08; NA]	0,89 [0,24; 3,24] p=0,8603	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8584	-2,90% [-35,00%; 29,20%] p=0,8583	1,50 [0,62; 3,64] p=0,3691
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5999								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [1,05; NA]	4/15 (26,7%)	NA [2,79; NA]	1,57 [0,29; 8,42] p=0,6038	1,36 [0,43; 4,29] p=0,5961	9,70% [-26,50%; 45,90%] p=0,5994	1,27 [0,32; 5,08] p=0,7390
normal	66/184 (35,9%)	NA [7,62; NA]	76/178 (42,7%)	8,51 [4,70; NA]	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1841	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1847	-6,80% [-16,90%; 3,20%] p=0,1827	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2164
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5658								
ja	68/184 (37,0%)	NA [9,30; NA]	74/171 (43,3%)	11,14 [4,76; NA]	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2253	0,85 [0,66; 1,10] p=0,2252	-6,30% [-16,50%; 3,90%] p=0,2241	0,82 [0,59; 1,15] p=0,2502
nein	2/11 (18,2%)	7,98 [3,71; 12,26]	6/22 (27,3%)	4,99 [2,89; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	1,13 [0,21; 5,89] p=0,8892
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2511								
anomal	21/51 (41,2%)	NA [2,83; NA]	19/55 (34,5%)	NA [5,19; NA]	1,33 [0,60; 2,92] p=0,4837	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4823	6,60% [-11,80%; 25,10%] p=0,4811	1,29 [0,69; 2,40] p=0,4224
normal	17/44 (38,6%)	NA [2,86; NA]	26/52 (50,0%)	4,99 [2,89; NA]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2671	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2730	-11,40% [-31,20%; 8,40%] p=0,2604	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3799

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2802								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,83; NA]	8/19 (42,1%)	6,70 [1,05; NA]	0,57 [0,14; 2,29] p=0,4351	0,70 [0,28; 1,73] p=0,4375	-12,70% [-43,70%; 18,30%] p=0,4225	0,46 [0,15; 1,45] p=0,1854
Standardrisiko	54/138 (39,1%)	NA [4,80; NA]	62/147 (42,2%)	11,14 [3,98; NA]	0,88 [0,55; 1,42] p=0,6015	0,93 [0,70; 1,23] p=0,6014	-3,00% [-14,40%; 8,40%] p=0,6005	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6731
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7463								
ECOG-PS 0	30/90 (33,3%)	NA [NA; NA]	25/71 (35,2%)	NA [6,37; NA]	0,92 [0,48; 1,77] p=0,8036	0,95 [0,62; 1,46] p=0,8027	-1,90% [-16,70%; 12,90%] p=0,8033	0,93 [0,54; 1,57] p=0,7756
ECOG-PS >=1	40/105 (38,1%)	12,26 [4,60; NA]	55/122 (45,1%)	5,19 [3,75; NA]	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2884	0,84 [0,62; 1,16] p=0,2913	-7,00% [-19,80%; 5,80%] p=0,2853	0,82 [0,54; 1,23] p=0,3307
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	5,58 [3,94; 7,85]	110/193 (57,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2447	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2467	-5,90% [-15,90%; 4,10%] p=0,2451	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0852
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6932								
männlich	54/108 (50,0%)	5,58 [3,81; 10,25]	64/117 (54,7%)	4,27 [2,83; 8,21]	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4815	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4820	-4,70% [-17,70%; 8,30%] p=0,4801	0,76 [0,53; 1,10] p=0,1427

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	45/87 (51,7%)	5,58 [2,20; 9,27]	46/76 (60,5%)	2,99 [2,23; 4,21]	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2604	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2581	-8,80% [-24,00%; 6,40%] p=0,2563	0,69 [0,46; 1,05] p=0,0822
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6271								
<65 Jahre	53/108 (49,1%)	5,98 [3,81; NA]	53/97 (54,6%)	3,71 [2,79; 6,08]	0,80 [0,46; 1,39] p=0,4271	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4255	-5,60% [-19,20%; 8,10%] p=0,4251	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0824
>=65 Jahre	46/87 (52,9%)	5,52 [3,61; 7,62]	57/96 (59,4%)	3,75 [1,97; 4,76]	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3772	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3789	-6,50% [-20,90%; 7,90%] p=0,3753	0,80 [0,54; 1,18] p=0,2550
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0841								
weiß	83/151 (55,0%)	5,55 [3,94; 7,52]	81/143 (56,6%)	3,71 [2,79; 4,99]	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7727	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7723	-1,70% [-13,00%; 9,70%] p=0,7723	0,77 [0,57; 1,05] p=0,1031
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [1,91; NA]	25/34 (73,5%)	2,99 [1,87; 4,70]	0,24 [0,08; 0,69] p=0,0072	0,54 [0,34; 0,88] p=0,0134	-33,50% [-56,50%; -10,60%] p=0,0042	0,43 [0,21; 0,85] p=0,0160
andere	4/14 (28,6%)	3,06 [1,91; NA]	4/16 (25,0%)	NA [1,02; NA]	1,20 [0,24; 6,07] p=0,8282	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8253	3,60% [-28,20%; 35,40%] p=0,8257	1,80 [0,45; 7,23] p=0,4090
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3886								
<=65 kg	31/62 (50,0%)	5,58 [2,20; 12,26]	49/74 (66,2%)	2,79 [1,91; 3,75]	0,51 [0,26; 1,02] p=0,0566	0,76 [0,56; 1,02] p=0,0641	-16,20% [-32,70%; 0,20%] p=0,0535	0,59 [0,38; 0,93] p=0,0228

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	48/96 (50,0%)	7,42 [4,27; 10,25]	38/74 (51,4%)	4,67 [2,86; 8,51]	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8617	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8611	-1,40% [-16,50%; 13,80%] p=0,8613	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3275
>85 kg	20/37 (54,1%)	4,14 [1,94; NA]	23/45 (51,1%)	6,31 [2,43; 11,63]	1,13 [0,47; 2,69] p=0,7918	1,06 [0,70; 1,60] p=0,7901	2,90% [-18,80%; 24,60%] p=0,7904	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8738
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1647								
Mayo-Stadium I	19/47 (40,4%)	NA [5,55; NA]	26/43 (60,5%)	2,86 [1,91; 6,31]	0,44 [0,19; 1,03] p=0,0589	0,67 [0,44; 1,02] p=0,0621	-20,00% [-40,30%; 0,20%] p=0,0525	0,46 [0,26; 0,84] p=0,0120
Mayo-Stadium II	38/76 (50,0%)	6,28 [3,09; 12,26]	44/80 (55,0%)	4,67 [2,92; 8,51]	0,82 [0,44; 1,53] p=0,5332	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5331	-5,00% [-20,70%; 10,70%] p=0,5314	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5291
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	42/72 (58,3%)	3,75 [2,04; 5,52]	40/70 (57,1%)	2,92 [1,94; 3,84]	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8862	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8859	1,20% [-15,10%; 17,40%] p=0,8858	0,83 [0,54; 1,28] p=0,3998
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0255								
Liste A	78/147 (53,1%)	5,36 [3,75; 7,62]	77/146 (52,7%)	4,14 [2,92; 5,82]	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9561	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9560	0,30% [-11,10%; 11,80%] p=0,9560	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4352
Liste B	21/48 (43,8%)	5,98 [2,79; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,91; 4,21]	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0096	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0124	-26,50% [-45,60%; -7,30%] p=0,0068	0,45 [0,26; 0,78] p=0,0046
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7467								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	34/69 (49,3%)	4,27 [2,20; 9,23]	35/62 (56,5%)	3,38 [1,97; 4,67]	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4132	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4111	-7,20% [-24,20%; 9,90%] p=0,4100	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3673
>=60 ml/min	65/126 (51,6%)	6,28 [4,63; 9,27]	75/131 (57,3%)	3,84 [2,79; 6,08]	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3629	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3635	-5,70% [-17,80%; 6,50%] p=0,3613	0,70 [0,50; 0,98] p=0,0403
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2725								
ja	75/140 (53,6%)	4,70 [3,06; 6,28]	77/137 (56,2%)	3,71 [2,83; 4,67]	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6603	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6598	-2,60% [-14,30%; 9,10%] p=0,6596	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1968
nein	24/55 (43,6%)	9,23 [5,55; NA]	33/56 (58,9%)	4,67 [2,79; 6,31]	0,54 [0,25; 1,15] p=0,1086	0,74 [0,51; 1,07] p=0,1130	-15,30% [-33,70%; 3,10%] p=0,1029	0,58 [0,34; 0,99] p=0,0472
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6290								
Stadium I	21/39 (53,8%)	7,42 [1,94; 10,25]	22/36 (61,1%)	1,97 [1,94; 6,08]	0,74 [0,30; 1,86] p=0,5279	0,88 [0,60; 1,30] p=0,5251	-7,30% [-29,60%; 15,10%] p=0,5236	0,74 [0,41; 1,36] p=0,3392
Stadium II	29/56 (51,8%)	5,58 [3,61; NA]	33/60 (55,0%)	4,76 [2,92; 8,21]	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7299	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7292	-3,20% [-21,40%; 14,90%] p=0,7286	0,77 [0,46; 1,27] p=0,3006
Stadium III	9/19 (47,4%)	6,28 [1,91; NA]	14/18 (77,8%)	2,83 [0,99; 4,67]	0,26 [0,06; 1,07] p=0,0601	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0690	-30,40% [-60,00%; -0,90%] p=0,0437	0,44 [0,19; 1,03] p=0,0582
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0776								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	2,99 [1,97; 4,27]	0,29 [0,06; 1,46] p=0,1332	0,55 [0,23; 1,29] p=0,1670	-30,30% [-67,40%; 6,80%] p=0,1095	0,22 [0,06; 0,85] p=0,0281
normal	95/184 (51,6%)	5,55 [3,81; 7,52]	100/178 (56,2%)	3,75 [2,83; 4,99]	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3860	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3856	-4,50% [-14,80%; 5,70%] p=0,3848	0,79 [0,60; 1,05] p=0,1043
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8724								
ja	97/184 (52,7%)	5,58 [3,81; 7,62]	102/171 (59,6%)	3,75 [2,83; 4,76]	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1892	0,88 [0,73; 1,06] p=0,1886	-6,90% [-17,20%; 3,40%] p=0,1872	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0386
nein	2/11 (18,2%)	8,90 [5,55; 12,26]	8/22 (36,4%)	2,66 [1,97; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,42 [0,08; 2,13] p=0,2979
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3489								
anomal	27/51 (52,9%)	7,52 [2,86; 11,11]	27/55 (49,1%)	5,82 [2,79; 11,53]	1,17 [0,54; 2,50] p=0,6933	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6918	3,90% [-15,20%; 22,90%] p=0,6917	0,92 [0,53; 1,57] p=0,7448
normal	20/44 (45,5%)	5,58 [2,20; NA]	32/52 (61,5%)	3,91 [2,76; 4,99]	0,52 [0,23; 1,18] p=0,1170	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1264	-16,10% [-35,90%; 3,70%] p=0,1110	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1442
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0307								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	12,26 [1,91; NA]	13/19 (68,4%)	2,23 [0,95; 3,75]	0,41 [0,11; 1,59] p=0,2006	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2134	-21,40% [-53,00%; 10,30%] p=0,1854	0,29 [0,11; 0,79] p=0,0154

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	73/138 (52,9%)	5,55 [3,61; 7,62]	82/147 (55,8%)	4,21 [2,86; 6,08]	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6258	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6257	-2,90% [-14,50%; 8,70%] p=0,6251	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2563
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2902								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	7,85 [5,13; NA]	40/71 (56,3%)	4,67 [2,83; 6,57]	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1352	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1322	-11,90% [-27,30%; 3,50%] p=0,1312	0,64 [0,41; 1,00] p=0,0489
ECOG-PS >=1	59/105 (56,2%)	4,63 [2,76; 5,58]	70/122 (57,4%)	2,92 [2,23; 4,27]	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8575	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8573	-1,20% [-14,10%; 11,70%] p=0,8572	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3803
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/195 (56,9%)	2,79 [1,91; 3,09]	115/193 (59,6%)	2,86 [2,00; 3,75]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6238	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6233	-2,50% [-12,30%; 7,40%] p=0,6233	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9314
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2885								
männlich	63/108 (58,3%)	2,00 [1,48; 3,06]	69/117 (59,0%)	3,09 [1,94; 4,24]	0,97 [0,57; 1,66] p=0,9225	0,99 [0,79; 1,23] p=0,9223	-0,60% [-13,50%; 12,20%] p=0,9223	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5119
weiblich	48/87 (55,2%)	3,02 [1,97; 4,67]	46/76 (60,5%)	2,79 [1,91; 3,75]	0,80 [0,43; 1,50] p=0,4914	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4890	-5,40% [-20,50%; 9,80%] p=0,4890	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3702
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1243								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	60/108 (55,6%)	2,83 [1,87; 4,43]	50/97 (51,5%)	3,84 [2,86; 6,44]	1,18 [0,68; 2,04] p=0,5664	1,08 [0,83; 1,39] p=0,5668	4,00% [-9,70%; 17,70%] p=0,5653	1,24 [0,85; 1,80] p=0,2627
>=65 Jahre	51/87 (58,6%)	2,76 [1,91; 3,48]	65/96 (67,7%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,68 [0,37; 1,24] p=0,2038	0,87 [0,69; 1,08] p=0,2076	-9,10% [-23,00%; 4,90%] p=0,2017	0,81 [0,56; 1,16] p=0,2457
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6024								
weiß	87/151 (57,6%)	2,83 [1,94; 3,09]	84/143 (58,7%)	2,89 [2,00; 3,84]	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8453	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8449	-1,10% [-12,40%; 10,20%] p=0,8450	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9716
asiatisch	18/30 (60,0%)	1,91 [1,22; NA]	23/34 (67,6%)	2,83 [1,41; 3,75]	0,72 [0,26; 2,00] p=0,5279	0,89 [0,61; 1,29] p=0,5289	-7,60% [-31,20%; 15,90%] p=0,5245	0,81 [0,44; 1,51] p=0,5068
andere	6/14 (42,9%)	2,83 [0,95; NA]	8/16 (50,0%)	3,25 [1,05; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,7005	0,86 [0,39; 1,87] p=0,6979	-7,10% [-42,80%; 28,50%] p=0,6947	1,49 [0,51; 4,31] p=0,4666
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0141								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	4,43 [1,97; NA]	46/74 (62,2%)	2,66 [1,41; 3,68]	0,54 [0,27; 1,06] p=0,0734	0,75 [0,55; 1,04] p=0,0811	-15,40% [-32,00%; 1,20%] p=0,0696	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0715
>65 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	1,97 [1,81; 2,83]	37/74 (50,0%)	3,81 [2,79; 10,91]	1,82 [0,98; 3,38] p=0,0567	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0649	14,60% [-0,30%; 29,50%] p=0,0547	1,58 [1,05; 2,37] p=0,0289

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	20/37 (54,1%)	2,00 [1,08; NA]	32/45 (71,1%)	2,37 [1,91; 3,84]	0,48 [0,19; 1,19] p=0,1127	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1252	-17,10% [-37,90%; 3,80%] p=0,1082	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3430
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3432								
Mayo-Stadium I	24/47 (51,1%)	4,01 [1,22; NA]	28/43 (65,1%)	1,97 [1,91; 6,31]	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1800	0,78 [0,55; 1,12] p=0,1798	-14,10% [-34,20%; 6,10%] p=0,1723	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2645
Mayo-Stadium II	47/76 (61,8%)	2,53 [1,81; 3,02]	49/80 (61,3%)	3,68 [2,79; 3,84]	1,02 [0,54; 1,96] p=0,9396	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9394	0,60% [-14,70%; 15,90%] p=0,9394	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3181
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	40/72 (55,6%)	1,97 [1,91; 4,67]	38/70 (54,3%)	2,14 [1,41; 4,14]	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8796	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8792	1,30% [-15,10%; 17,60%] p=0,8791	0,97 [0,62; 1,51] p=0,8941
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0192								
Liste A	87/147 (59,2%)	2,17 [1,91; 3,06]	82/146 (56,2%)	3,52 [2,79; 4,14]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6016	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6012	3,00% [-8,30%; 14,30%] p=0,6008	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2483
Liste B	24/48 (50,0%)	4,01 [1,08; NA]	33/47 (70,2%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,42 [0,18; 0,99] p=0,0455	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0494	-20,20% [-39,50%; -1,00%] p=0,0397	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0547
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6982								
<60 ml/min	37/69 (53,6%)	1,97 [1,81; 3,48]	35/62 (56,5%)	2,66 [1,22; 4,63]	0,89 [0,45; 1,78] p=0,7462	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7450	-2,80% [-19,90%; 14,20%] p=0,7451	1,06 [0,67; 1,69] p=0,7937

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	74/126 (58,7%)	2,83 [1,94; 4,14]	80/131 (61,1%)	2,89 [2,07; 3,81]	0,91 [0,55; 1,49] p=0,7027	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7024	-2,30% [-14,30%; 9,60%] p=0,7021	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7467
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6303								
ja	79/140 (56,4%)	2,83 [1,94; 3,48]	80/137 (58,4%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7413	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7408	-2,00% [-13,60%; 9,70%] p=0,7408	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7389
nein	32/55 (58,2%)	1,87 [1,08; 4,70]	35/56 (62,5%)	3,71 [1,94; 6,31]	0,83 [0,39; 1,79] p=0,6434	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6425	-4,30% [-22,50%; 13,90%] p=0,6416	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7573
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1859								
Stadium I	24/39 (61,5%)	2,86 [1,08; 4,70]	21/36 (58,3%)	1,94 [1,08; 4,67]	1,14 [0,45; 2,88] p=0,7786	1,05 [0,73; 1,53] p=0,7776	3,20% [-19,00%; 25,40%] p=0,7771	0,86 [0,48; 1,55] p=0,6114
Stadium II	40/56 (71,4%)	1,87 [1,08; 1,97]	36/60 (60,0%)	3,75 [2,79; 6,44]	1,67 [0,77; 3,62] p=0,1976	1,19 [0,91; 1,55] p=0,1969	11,40% [-5,70%; 28,60%] p=0,1912	1,68 [1,07; 2,65] p=0,0247
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,06 [1,02; 13,24]	12/18 (66,7%)	2,00 [0,99; 13,37]	0,56 [0,15; 2,10] p=0,3913	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3885	-14,00% [-45,30%; 17,20%] p=0,3791	0,98 [0,42; 2,32] p=0,9667
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1146								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	4,67 [0,95; NA]	0,43 [0,08; 2,28] p=0,3248	0,58 [0,19; 1,77] p=0,3413	-19,40% [-55,90%; 17,10%] p=0,2973	0,41 [0,10; 1,60] p=0,2007

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	108/184 (58,7%)	2,30 [1,91; 3,06]	108/178 (60,7%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,92 [0,60; 1,40] p=0,7016	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7012	-2,00% [-12,10%; 8,10%] p=0,7012	1,05 [0,80; 1,37] p=0,7304
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6258								
ja	109/184 (59,2%)	2,79 [1,94; 3,09]	104/171 (60,8%)	2,86 [1,97; 3,81]	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7618	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7613	-1,60% [-11,80%; 8,60%] p=0,7614	1,00 [0,77; 1,31] p=0,9856
nein	2/11 (18,2%)	1,02 [0,95; NA]	11/22 (50,0%)	2,66 [1,05; 2,89]	0,22 [0,04; 1,27] p=0,0825	0,36 [0,10; 1,36] p=0,1335	-31,80% [-62,70%; -0,90%] p=0,0437	1,33 [0,28; 6,20] p=0,7172
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2129								
anomal	27/51 (52,9%)	2,83 [1,08; 13,24]	36/55 (65,5%)	2,86 [1,91; 3,81]	0,59 [0,27; 1,30] p=0,1920	0,81 [0,59; 1,12] p=0,1968	-12,50% [-31,10%; 6,10%] p=0,1871	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2180
normal	24/44 (54,5%)	1,91 [1,08; NA]	31/52 (59,6%)	3,71 [2,07; 6,44]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6187	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6191	-5,10% [-24,90%; 14,80%] p=0,6168	1,23 [0,72; 2,10] p=0,4449
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7439								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	2,35 [0,99; NA]	10/19 (52,6%)	1,69 [0,95; NA]	1,01 [0,27; 3,75] p=0,9854	1,01 [0,54; 1,87] p=0,9852	0,30% [-32,40%; 33,00%] p=0,9852	0,92 [0,37; 2,27] p=0,8566
Standardrisiko	77/138 (55,8%)	2,76 [1,91; 3,48]	87/147 (59,2%)	3,09 [2,07; 3,84]	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5639	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5640	-3,40% [-14,90%; 8,10%] p=0,5631	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8510

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5549								
ECOG-PS 0	55/90 (61,1%)	1,97 [1,87; 3,06]	43/71 (60,6%)	3,75 [1,91; 4,67]	1,02 [0,54; 1,94] p=0,9438	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9437	0,50% [-14,60%; 15,70%] p=0,9436	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7014
ECOG-PS \geq 1	56/105 (53,3%)	2,89 [1,91; 4,67]	72/122 (59,0%)	2,83 [1,94; 3,68]	0,79 [0,47; 1,34] p=0,3903	0,90 [0,72; 1,14] p=0,3926	-5,70% [-18,60%; 7,20%] p=0,3890	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6426

SF-36v2 Summenskalen MCS und PCSAnhang 4-I Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte								
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	5,91 [3,81; 9,66]	81/193 (42,0%)	6,44 [3,98; NA]	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4158	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4145	4,10% [-5,70%; 13,90%] p=0,4135	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9006
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9609								
männlich	48/108 (44,4%)	9,30 [2,89; NA]	48/117 (41,0%)	7,56 [2,83; NA]	1,15 [0,68; 1,95] p=0,6053	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6043	3,40% [-9,50%; 16,40%] p=0,6044	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9899
weiblich	42/87 (48,3%)	5,91 [3,75; 9,66]	33/76 (43,4%)	4,73 [2,10; NA]	1,22 [0,66; 2,26] p=0,5363	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5369	4,90% [-10,50%; 20,20%] p=0,5343	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9495
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4416								
<65 Jahre	52/108 (48,1%)	7,59 [3,75; NA]	41/97 (42,3%)	4,73 [1,97; NA]	1,27 [0,73; 2,20] p=0,3996	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4010	5,90% [-7,70%; 19,50%] p=0,3974	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6576
>=65 Jahre	38/87 (43,7%)	5,82 [2,86; 9,66]	40/96 (41,7%)	8,38 [3,98; NA]	1,09 [0,60; 1,95] p=0,7841	1,05 [0,75; 1,47] p=0,7834	2,00% [-12,30%; 16,40%] p=0,7835	1,13 [0,73; 1,77] p=0,5796
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2333								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiß	75/151 (49,7%)	5,82 [2,99; 9,66]	56/143 (39,2%)	8,38 [4,11; NA]	1,53 [0,96; 2,44] p=0,0705	1,27 [0,98; 1,65] p=0,0730	10,50% [-0,80%; 21,80%] p=0,0683	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4066
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [4,53; NA]	17/34 (50,0%)	4,67 [1,05; NA]	0,58 [0,21; 1,58] p=0,2871	0,73 [0,41; 1,31] p=0,2930	-13,30% [-37,40%; 10,70%] p=0,2778	0,59 [0,27; 1,26] p=0,1737
andere	4/14 (28,6%)	9,30 [0,99; NA]	8/16 (50,0%)	3,78 [1,02; NA]	0,40 [0,09; 1,83] p=0,2399	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2544	-21,40% [-55,50%; 12,60%] p=0,2176	0,99 [0,30; 3,31] p=0,9860
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2082								
<=65 kg	28/62 (45,2%)	4,67 [2,89; NA]	33/74 (44,6%)	4,89 [1,97; NA]	1,02 [0,52; 2,02] p=0,9474	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9472	0,60% [-16,20%; 17,40%] p=0,9472	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9096
>65 kg bis 85 kg	44/96 (45,8%)	7,59 [4,63; NA]	33/74 (44,6%)	2,83 [1,05; NA]	1,05 [0,57; 1,93] p=0,8726	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8724	1,20% [-13,80%; 16,30%] p=0,8721	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2563
>85 kg	18/37 (48,6%)	5,62 [1,91; NA]	15/45 (33,3%)	NA [5,65; NA]	1,90 [0,78; 4,63] p=0,1619	1,46 [0,86; 2,48] p=0,1616	15,30% [-5,90%; 36,50%] p=0,1566	1,65 [0,83; 3,28] p=0,1566
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7231								
Mayo-Stadium I	20/47 (42,6%)	11,04 [4,53; NA]	18/43 (41,9%)	NA [2,10; NA]	1,03 [0,45; 2,38] p=0,9473	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9470	0,70% [-19,70%; 21,10%] p=0,9470	0,97 [0,51; 1,83] p=0,9235

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	33/76 (43,4%)	8,21 [3,75; NA]	34/80 (42,5%)	13,47 [2,10; NA]	1,04 [0,55; 1,96] p=0,9078	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9075	0,90% [-14,60%; 16,50%] p=0,9075	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6703
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	3,52 [1,91; 9,30]	29/70 (41,4%)	5,65 [1,94; NA]	1,50 [0,77; 2,90] p=0,2358	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2380	10,00% [-6,40%; 26,30%] p=0,2317	1,15 [0,71; 1,88] p=0,5694
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2987								
Liste A	64/147 (43,5%)	7,42 [4,53; NA]	62/146 (42,5%)	5,55 [2,86; NA]	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8533	1,02 [0,79; 1,33] p=0,8530	1,10% [-10,30%; 12,40%] p=0,8530	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5929
Liste B	26/48 (54,2%)	4,63 [1,84; NA]	19/47 (40,4%)	NA [1,91; NA]	1,74 [0,77; 3,93] p=0,1822	1,34 [0,87; 2,07] p=0,1861	13,70% [-6,10%; 33,60%] p=0,1757	1,32 [0,73; 2,39] p=0,3560
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3043								
<60 ml/min	28/69 (40,6%)	4,67 [1,94; NA]	23/62 (37,1%)	13,47 [3,06; NA]	1,16 [0,57; 2,34] p=0,6843	1,09 [0,71; 1,69] p=0,6839	3,50% [-13,20%; 20,20%] p=0,6827	1,29 [0,74; 2,25] p=0,3602
>=60 ml/min	62/126 (49,2%)	8,21 [3,81; 11,50]	58/131 (44,3%)	6,31 [1,97; NA]	1,22 [0,75; 1,99] p=0,4292	1,11 [0,86; 1,44] p=0,4286	4,90% [-7,30%; 17,10%] p=0,4277	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5824
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5221								
ja	65/140 (46,4%)	5,91 [3,68; 9,66]	58/137 (42,3%)	5,65 [1,97; NA]	1,18 [0,73; 1,90] p=0,4938	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4937	4,10% [-7,60%; 15,80%] p=0,4926	0,92 [0,65; 1,32] p=0,6524

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	25/55 (45,5%)	9,46 [2,83; NA]	23/56 (41,1%)	NA [3,06; NA]	1,20 [0,56; 2,54] p=0,6427	1,11 [0,72; 1,70] p=0,6415	4,40% [-14,00%; 22,80%] p=0,6409	1,18 [0,67; 2,07] p=0,5763
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5626								
Stadium I	21/39 (53,8%)	5,91 [2,00; 9,30]	13/36 (36,1%)	NA [2,83; NA]	2,06 [0,82; 5,21] p=0,1257	1,49 [0,88; 2,52] p=0,1341	17,70% [-4,40%; 39,90%] p=0,1167	1,45 [0,72; 2,90] p=0,2955
Stadium II	28/56 (50,0%)	4,73 [2,86; NA]	27/60 (45,0%)	7,56 [2,83; NA]	1,22 [0,59; 2,54] p=0,5916	1,11 [0,76; 1,63] p=0,5900	5,00% [-13,20%; 23,20%] p=0,5895	1,08 [0,64; 1,84] p=0,7705
Stadium III	7/19 (36,8%)	NA [1,02; NA]	11/18 (61,1%)	3,98 [1,08; NA]	0,37 [0,10; 1,40] p=0,1454	0,60 [0,30; 1,21] p=0,1533	-24,30% [-55,50%; 7,00%] p=0,1282	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6121
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0959								
anomal	5/11 (45,5%)	NA [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	1,05 [1,02; 7,56]	0,42 [0,08; 2,06] p=0,2889	0,68 [0,33; 1,43] p=0,3102	-21,20% [-59,10%; 16,70%] p=0,2724	0,54 [0,18; 1,63] p=0,2746
normal	85/184 (46,2%)	5,91 [3,75; 9,66]	71/178 (39,9%)	13,47 [4,67; NA]	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2263	1,16 [0,91; 1,47] p=0,2274	6,30% [-3,90%; 16,50%] p=0,2246	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5873
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9086								
ja	89/184 (48,4%)	5,91 [3,81; 9,66]	76/171 (44,4%)	6,44 [3,98; NA]	1,17 [0,77; 1,78] p=0,4594	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4598	3,90% [-6,40%; 14,30%] p=0,4583	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9547

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	5/22 (22,7%)	NA [1,05; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	1,18 [0,14; 10,14] p=0,8817
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,8843								
anomal	22/51 (43,1%)	5,82 [2,86; NA]	20/55 (36,4%)	NA [2,10; NA]	1,33 [0,61; 2,90] p=0,4783	1,19 [0,74; 1,90] p=0,4769	6,80% [-11,80%; 25,40%] p=0,4756	1,09 [0,60; 2,00] p=0,7737
normal	22/44 (50,0%)	4,67 [2,14; NA]	22/52 (42,3%)	6,44 [2,83; NA]	1,36 [0,61; 3,06] p=0,4534	1,18 [0,77; 1,82] p=0,4502	7,70% [-12,30%; 27,70%] p=0,4501	1,13 [0,62; 2,04] p=0,6902
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4390								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	3,75 [1,05; NA]	7/19 (36,8%)	7,56 [0,99; NA]	1,20 [0,31; 4,59] p=0,7929	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7899	4,30% [-27,60%; 36,20%] p=0,7900	0,74 [0,26; 2,13] p=0,5775
Standardrisiko	65/138 (47,1%)	5,82 [3,68; 11,04]	61/147 (41,5%)	6,44 [4,11; NA]	1,25 [0,79; 2,00] p=0,3419	1,14 [0,87; 1,47] p=0,3413	5,60% [-5,90%; 17,10%] p=0,3404	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7064
MCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7520								
ECOG-PS 0	40/90 (44,4%)	9,27 [3,68; NA]	29/71 (40,8%)	NA [1,97; NA]	1,16 [0,62; 2,17] p=0,6478	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6483	3,60% [-11,80%; 19,00%] p=0,6462	0,97 [0,60; 1,57] p=0,9124
ECOG-PS >=1	50/105 (47,6%)	5,82 [2,89; 9,30]	52/122 (42,6%)	6,31 [2,83; NA]	1,22 [0,72; 2,07] p=0,4515	1,12 [0,84; 1,49] p=0,4498	5,00% [-8,00%; 18,00%] p=0,4503	1,05 [0,71; 1,55] p=0,7970
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	80/195 (41,0%)	10,05 [6,50; 12,98]	58/193 (30,1%)	17,35 [15,84; NA]	1,63 [1,06; 2,50] p=0,0253	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0259	10,80% [1,50%; 20,10%] p=0,0234	1,33 [0,95; 1,88] p=0,0996
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3932								
männlich	42/108 (38,9%)	11,30 [9,27; NA]	36/117 (30,8%)	17,35 [15,84; NA]	1,43 [0,82; 2,48] p=0,2020	1,26 [0,88; 1,81] p=0,2026	8,10% [-4,30%; 20,50%] p=0,2004	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4289
weiblich	38/87 (43,7%)	7,42 [5,55; 13,01]	22/76 (28,9%)	NA [6,50; NA]	1,90 [0,99; 3,65] p=0,0525	1,51 [0,99; 2,31] p=0,0581	14,70% [0,20%; 29,30%] p=0,0477	1,55 [0,92; 2,63] p=0,1004
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9622								
<65 Jahre	45/108 (41,7%)	12,98 [5,85; NA]	28/97 (28,9%)	18,07 [11,04; NA]	1,76 [0,98; 3,15] p=0,0566	1,44 [0,98; 2,12] p=0,0610	12,80% [-0,20%; 25,80%] p=0,0527	1,38 [0,86; 2,21] p=0,1815
>=65 Jahre	35/87 (40,2%)	9,66 [5,65; 11,30]	30/96 (31,3%)	17,35 [6,50; NA]	1,48 [0,81; 2,72] p=0,2062	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2066	9,00% [-4,90%; 22,80%] p=0,2042	1,34 [0,82; 2,19] p=0,2356
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9870								
weiß	63/151 (41,7%)	11,07 [7,42; NA]	41/143 (28,7%)	18,07 [15,84; NA]	1,78 [1,10; 2,90] p=0,0195	1,46 [1,06; 2,00] p=0,0216	13,10% [2,20%; 23,90%] p=0,0179	1,37 [0,92; 2,03] p=0,1182
asiatisch	13/30 (43,3%)	6,34 [2,86; NA]	11/34 (32,4%)	17,35 [3,94; 17,35]	1,60 [0,58; 4,43] p=0,3690	1,34 [0,71; 2,53] p=0,3674	11,00% [-12,70%; 34,70%] p=0,3638	1,29 [0,58; 2,90] p=0,5304

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	4/14 (28,6%)	4,71 [0,95; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,05; NA]	0,67 [0,14; 3,11] p=0,6109	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6091	-8,90% [-42,40%; 24,60%] p=0,6015	1,50 [0,42; 5,35] p=0,5308
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8297								
<=65 kg	29/62 (46,8%)	5,85 [2,86; 9,43]	26/74 (35,1%)	17,35 [4,01; NA]	1,62 [0,81; 3,24] p=0,1699	1,33 [0,89; 2,00] p=0,1691	11,60% [-4,90%; 28,10%] p=0,1670	1,64 [0,96; 2,81] p=0,0707
>65 kg bis 85 kg	36/96 (37,5%)	12,98 [6,50; NA]	19/74 (25,7%)	NA [15,84; NA]	1,74 [0,89; 3,38] p=0,1033	1,46 [0,92; 2,33] p=0,1110	11,80% [-2,10%; 25,70%] p=0,0951	1,29 [0,74; 2,26] p=0,3661
>85 kg	15/37 (40,5%)	11,20 [3,75; NA]	13/45 (28,9%)	NA [6,34; NA]	1,68 [0,67; 4,21] p=0,2711	1,40 [0,77; 2,56] p=0,2699	11,70% [-9,00%; 32,30%] p=0,2683	1,24 [0,58; 2,65] p=0,5717
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8895								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [5,68; NA]	14/43 (32,6%)	NA [6,34; NA]	1,29 [0,54; 3,06] p=0,5720	1,18 [0,67; 2,06] p=0,5718	5,70% [-14,00%; 25,50%] p=0,5686	1,18 [0,59; 2,38] p=0,6404
Mayo-Stadium II	32/76 (42,1%)	9,43 [5,55; 13,01]	26/80 (32,5%)	18,07 [7,49; NA]	1,51 [0,79; 2,90] p=0,2162	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2173	9,60% [-5,50%; 24,70%] p=0,2130	1,43 [0,85; 2,40] p=0,1806
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	30/72 (41,7%)	11,07 [3,81; 12,95]	18/70 (25,7%)	15,84 [3,94; NA]	2,06 [1,01; 4,21] p=0,0453	1,62 [1,00; 2,63] p=0,0501	16,00% [0,60%; 31,30%] p=0,0412	1,36 [0,75; 2,46] p=0,3055
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5613								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	53/147 (36,1%)	11,30 [7,52; NA]	39/146 (26,7%)	NA [17,35; NA]	1,55 [0,94; 2,54] p=0,0855	1,35 [0,96; 1,90] p=0,0878	9,30% [-1,20%; 19,90%] p=0,0833	1,25 [0,83; 1,90] p=0,2835
Liste B	27/48 (56,3%)	3,81 [2,86; 11,20]	19/47 (40,4%)	15,84 [2,92; NA]	1,90 [0,84; 4,28] p=0,1248	1,39 [0,91; 2,13] p=0,1298	15,80% [-4,00%; 35,70%] p=0,1181	1,61 [0,89; 2,92] p=0,1190
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3746								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	9,27 [2,83; NA]	22/62 (35,5%)	NA [2,92; NA]	1,03 [0,51; 2,11] p=0,9293	1,02 [0,65; 1,62] p=0,9290	0,70% [-15,70%; 17,20%] p=0,9290	1,07 [0,60; 1,90] p=0,8129
>=60 ml/min	55/126 (43,7%)	11,07 [7,39; 13,01]	36/131 (27,5%)	17,35 [15,84; NA]	2,04 [1,22; 3,44] p=0,0068	1,59 [1,13; 2,23] p=0,0079	16,20% [4,60%; 27,70%] p=0,0061	1,48 [0,97; 2,26] p=0,0671
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0502								
ja	62/140 (44,3%)	9,33 [5,55; 11,30]	36/137 (26,3%)	18,07 [15,84; NA]	2,23 [1,34; 3,70] p=0,0018	1,69 [1,20; 2,36] p=0,0024	18,00% [7,00%; 29,10%] p=0,0014	1,68 [1,11; 2,53] p=0,0140
nein	18/55 (32,7%)	NA [6,50; NA]	22/56 (39,3%)	17,35 [6,34; NA]	0,75 [0,34; 1,64] p=0,4738	0,83 [0,51; 1,37] p=0,4736	-6,60% [-24,40%; 11,30%] p=0,4706	0,81 [0,43; 1,51] p=0,5026
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9789								
Stadium I	16/39 (41,0%)	10,05 [3,81; NA]	11/36 (30,6%)	NA [4,01; NA]	1,58 [0,61; 4,10] p=0,3485	1,34 [0,72; 2,50] p=0,3514	10,50% [-11,10%; 32,00%] p=0,3411	1,18 [0,55; 2,55] p=0,6702

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	24/56 (42,9%)	11,30 [5,68; NA]	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,88; 4,10] p=0,1035	1,51 [0,91; 2,50] p=0,1071	14,50% [-2,70%; 31,80%] p=0,0991	1,37 [0,73; 2,55] p=0,3277
Stadium III	7/19 (36,8%)	9,27 [1,02; NA]	7/18 (38,9%)	NA [1,08; NA]	0,92 [0,24; 3,46] p=0,8993	0,95 [0,41; 2,16] p=0,8979	-2,00% [-33,30%; 29,20%] p=0,8979	1,23 [0,43; 3,50] p=0,7008
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1587								
anomal	5/11 (45,5%)	NA [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	2,92 [1,05; NA]	0,73 [0,15; 3,47] p=0,6971	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6960	-7,90% [-46,70%; 30,90%] p=0,6904	0,79 [0,26; 2,40] p=0,6720
normal	75/184 (40,8%)	10,05 [6,50; 12,98]	50/178 (28,1%)	18,07 [15,84; NA]	1,76 [1,14; 2,73] p=0,0114	1,45 [1,08; 1,94] p=0,0126	12,70% [3,00%; 22,40%] p=0,0104	1,45 [1,02; 2,08] p=0,0409
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9763								
ja	80/184 (43,5%)	10,05 [6,34; 12,98]	54/171 (31,6%)	17,35 [15,84; NA]	1,67 [1,08; 2,57] p=0,0210	1,38 [1,04; 1,81] p=0,0228	11,90% [1,90%; 21,90%] p=0,0196	1,37 [0,97; 1,94] p=0,0742
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9965
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0159								
anomal	22/51 (43,1%)	11,30 [6,04; NA]	11/55 (20,0%)	NA [11,04; NA]	3,03 [1,28; 7,19] p=0,0105	2,16 [1,17; 3,99] p=0,0144	23,10% [5,90%; 40,40%] p=0,0084	2,06 [0,99; 4,26] p=0,0520

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	16/44 (36,4%)	13,01 [5,68; NA]	22/52 (42,3%)	6,50 [2,76; 17,35]	0,78 [0,34; 1,78] p=0,5550	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5556	-5,90% [-25,50%; 13,60%] p=0,5513	0,70 [0,36; 1,33] p=0,2749
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Zytopogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9720								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	11,30 [1,02; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,97; NA]	1,96 [0,48; 7,99] p=0,3518	1,56 [0,61; 4,02] p=0,3520	14,90% [-15,80%; 45,50%] p=0,3419	1,30 [0,41; 4,18] p=0,6536
Standardrisiko	58/138 (42,0%)	9,66 [6,04; 13,01]	45/147 (30,6%)	18,07 [11,04; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0453	1,37 [1,00; 1,88] p=0,0468	11,40% [0,30%; 22,50%] p=0,0439	1,36 [0,92; 2,01] p=0,1220
PCS Verbesserung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4831								
ECOG-PS 0	31/90 (34,4%)	NA [7,39; NA]	20/71 (28,2%)	NA [17,35; NA]	1,34 [0,68; 2,63] p=0,3969	1,22 [0,77; 1,95] p=0,3998	6,30% [-8,10%; 20,60%] p=0,3913	1,19 [0,68; 2,10] p=0,5397
ECOG-PS >=1	49/105 (46,7%)	7,52 [3,25; 11,20]	38/122 (31,1%)	15,84 [6,50; 18,07]	1,93 [1,13; 3,33] p=0,0167	1,50 [1,07; 2,09] p=0,0176	15,50% [2,90%; 28,10%] p=0,0157	1,53 [1,00; 2,34] p=0,0511
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte								
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	101/195 (51,8%)	3,81 [2,89; 5,52]	101/193 (52,3%)	3,81 [2,86; 4,99]	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9381	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9381	-0,40% [-10,30%; 9,50%] p=0,9381	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8740
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8408								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	57/108 (52,8%)	3,75 [2,30; 9,46]	62/117 (53,0%)	4,14 [2,83; 6,21]	0,99 [0,59; 1,67] p=0,9745	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9744	-0,20% [-13,30%; 12,80%] p=0,9744	0,99 [0,69; 1,42] p=0,9711
weiblich	44/87 (50,6%)	3,98 [2,83; 7,42]	39/76 (51,3%)	3,38 [1,97; 6,50]	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9250	0,99 [0,73; 1,33] p=0,9247	-0,70% [-16,10%; 14,60%] p=0,9248	0,92 [0,59; 1,41] p=0,6891
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2468								
<65 Jahre	57/108 (52,8%)	3,88 [2,83; 11,11]	44/97 (45,4%)	6,21 [3,38; NA]	1,35 [0,78; 2,33] p=0,2901	1,16 [0,88; 1,54] p=0,2926	7,40% [-6,30%; 21,10%] p=0,2875	1,16 [0,79; 1,72] p=0,4517
>=65 Jahre	44/87 (50,6%)	3,71 [2,14; 6,54]	57/96 (59,4%)	2,83 [1,94; 4,21]	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2332	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2364	-8,80% [-23,20%; 5,60%] p=0,2305	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3220
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9384								
weiß	79/151 (52,3%)	4,70 [3,32; 7,66]	70/143 (49,0%)	4,67 [2,92; 6,31]	1,14 [0,72; 1,81] p=0,5645	1,07 [0,85; 1,34] p=0,5645	3,40% [-8,10%; 14,80%] p=0,5636	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9485
asiatisch	19/30 (63,3%)	1,91 [1,12; 3,19]	25/34 (73,5%)	2,76 [1,08; 3,78]	0,62 [0,21; 1,80] p=0,3836	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3879	-10,20% [-32,90%; 12,50%] p=0,3796	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7202
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,95; NA]	6/16 (37,5%)	NA [0,99; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	0,97 [0,24; 3,88] p=0,9649
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0074								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	28/62 (45,2%)	4,14 [2,30; NA]	44/74 (59,5%)	2,89 [1,94; 4,01]	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0974	0,76 [0,55; 1,06] p=0,1051	-14,30% [-31,00%; 2,40%] p=0,0931	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1296
>65 kg bis 85 kg	56/96 (58,3%)	2,86 [2,00; 4,73]	29/74 (39,2%)	8,38 [4,14; NA]	2,17 [1,17; 4,03] p=0,0136	1,49 [1,07; 2,07] p=0,0183	19,10% [4,30%; 34,00%] p=0,0116	1,68 [1,07; 2,63] p=0,0240
>85 kg	17/37 (45,9%)	9,46 [2,96; NA]	28/45 (62,2%)	2,89 [2,00; 6,24]	0,52 [0,21; 1,25] p=0,1430	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1542	-16,30% [-37,70%; 5,10%] p=0,1363	0,59 [0,32; 1,08] p=0,0866
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6423								
Mayo-Stadium I	21/47 (44,7%)	7,39 [2,17; NA]	22/43 (51,2%)	6,24 [1,91; NA]	0,77 [0,34; 1,77] p=0,5409	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5386	-6,50% [-27,10%; 14,10%] p=0,5378	0,80 [0,44; 1,45] p=0,4593
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	3,94 [2,37; 7,66]	45/80 (56,3%)	4,67 [2,92; 6,31]	0,86 [0,46; 1,62] p=0,6511	0,94 [0,70; 1,25] p=0,6507	-3,60% [-19,20%; 12,00%] p=0,6499	1,11 [0,72; 1,70] p=0,6368
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	40/72 (55,6%)	3,75 [1,97; 4,93]	34/70 (48,6%)	2,86 [1,97; 4,60]	1,32 [0,68; 2,56] p=0,4066	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4069	7,00% [-9,40%; 23,40%] p=0,4038	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7287
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2699								
Liste A	75/147 (51,0%)	3,88 [2,37; 7,39]	71/146 (48,6%)	4,70 [2,89; 6,50]	1,10 [0,70; 1,74] p=0,6829	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6826	2,40% [-9,10%; 13,80%] p=0,6823	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7479

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	26/48 (54,2%)	3,81 [2,86; 12,91]	30/47 (63,8%)	2,79 [1,91; 4,21]	0,67 [0,29; 1,52] p=0,3410	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3407	-9,70% [-29,30%; 10,00%] p=0,3359	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2814
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1423								
<60 ml/min	29/69 (42,0%)	3,78 [1,94; NA]	36/62 (58,1%)	2,92 [2,14; 4,93]	0,52 [0,26; 1,05] p=0,0679	0,72 [0,51; 1,03] p=0,0692	-16,00% [-33,00%; 0,90%] p=0,0633	0,72 [0,44; 1,19] p=0,2004
>=60 ml/min	72/126 (57,1%)	3,81 [2,89; 5,52]	65/131 (49,6%)	4,60 [2,89; 8,38]	1,35 [0,83; 2,21] p=0,2277	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2277	7,50% [-4,60%; 19,70%] p=0,2254	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5422
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3511								
ja	78/140 (55,7%)	3,75 [2,89; 4,73]	70/137 (51,1%)	3,78 [2,83; 4,93]	1,20 [0,75; 1,93] p=0,4418	1,09 [0,88; 1,36] p=0,4418	4,60% [-7,10%; 16,40%] p=0,4405	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8276
nein	23/55 (41,8%)	7,39 [2,14; NA]	31/56 (55,4%)	4,14 [2,00; 8,38]	0,58 [0,27; 1,23] p=0,1555	0,76 [0,51; 1,12] p=0,1592	-13,50% [-32,00%; 4,90%] p=0,1498	0,78 [0,46; 1,35] p=0,3781
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8035								
Stadium I	21/39 (53,8%)	3,75 [2,79; NA]	18/36 (50,0%)	3,81 [1,94; NA]	1,17 [0,47; 2,89] p=0,7408	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7397	3,80% [-18,80%; 26,50%] p=0,7389	0,92 [0,49; 1,73] p=0,7897
Stadium II	29/56 (51,8%)	7,42 [1,91; NA]	34/60 (56,7%)	3,52 [1,91; 6,24]	0,82 [0,40; 1,71] p=0,5995	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5992	-4,90% [-23,00%; 13,20%] p=0,5976	0,79 [0,47; 1,30] p=0,3449

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	10/19 (52,6%)	3,78 [1,84; NA]	14/18 (77,8%)	2,92 [0,99; 4,70]	0,32 [0,08; 1,33] p=0,1142	0,68 [0,41; 1,11] p=0,1204	-25,10% [-54,70%; 4,40%] p=0,0953	0,70 [0,31; 1,58] p=0,3902
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1856								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [1,87; NA]	8/15 (53,3%)	4,60 [1,08; NA]	0,50 [0,10; 2,46] p=0,4004	0,68 [0,27; 1,70] p=0,4114	-17,00% [-55,00%; 21,10%] p=0,3817	0,47 [0,14; 1,57] p=0,2199
normal	97/184 (52,7%)	3,78 [2,86; 4,89]	93/178 (52,2%)	3,81 [2,86; 4,99]	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9287	1,01 [0,83; 1,23] p=0,9286	0,50% [-9,80%; 10,80%] p=0,9286	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9335
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9694								
ja	101/184 (54,9%)	3,78 [2,86; 4,93]	93/171 (54,4%)	4,01 [2,86; 5,19]	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9240	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9239	0,50% [-9,90%; 10,90%] p=0,9239	0,99 [0,74; 1,31] p=0,9213
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/22 (36,4%)	2,89 [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-36,40% [-56,50%; -16,30%] p=0,0004	NA [NA; NA] p=0,9951
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0998								
anomal	30/51 (58,8%)	3,75 [1,91; 9,46]	26/55 (47,3%)	4,70 [2,89; NA]	1,59 [0,74; 3,44] p=0,2362	1,24 [0,87; 1,79] p=0,2358	11,60% [-7,30%; 30,40%] p=0,2305	1,25 [0,74; 2,12] p=0,4095
normal	21/44 (47,7%)	4,32 [2,37; NA]	35/52 (67,3%)	3,38 [2,76; 4,21]	0,44 [0,19; 1,01] p=0,0538	0,71 [0,49; 1,02] p=0,0632	-19,60% [-39,10%; -0,10%] p=0,0491	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1507
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1524								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	12,91 [0,99; NA]	11/19 (57,9%)	2,89 [1,08; 10,97]	0,51 [0,14; 1,92] p=0,3234	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3299	-16,70% [-49,00%; 15,50%] p=0,3096	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1449
Standardrisiko	74/138 (53,6%)	3,75 [2,83; 4,93]	76/147 (51,7%)	4,21 [2,89; 6,24]	1,08 [0,68; 1,72] p=0,7457	1,04 [0,83; 1,29] p=0,7452	1,90% [-9,70%; 13,50%] p=0,7452	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7299
MCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6251								
ECOG-PS 0	48/90 (53,3%)	3,88 [2,17; 11,11]	39/71 (54,9%)	3,78 [2,00; 6,57]	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8406	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8398	-1,60% [-17,10%; 13,90%] p=0,8400	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6260
ECOG-PS >=1	53/105 (50,5%)	3,75 [2,86; 5,52]	62/122 (50,8%)	3,81 [2,89; 6,24]	0,99 [0,58; 1,66] p=0,9589	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9588	-0,30% [-13,40%; 12,70%] p=0,9588	1,02 [0,71; 1,48] p=0,8958
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte								
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/195 (48,2%)	3,94 [2,83; 12,91]	116/193 (60,1%)	2,83 [1,97; 3,71]	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0206	0,81 [0,67; 0,97] p=0,0209	-11,70% [-21,50%; -1,90%] p=0,0190	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0509
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7891								
männlich	56/108 (51,9%)	2,89 [1,97; 12,91]	74/117 (63,2%)	2,83 [1,94; 3,71]	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0845	0,82 [0,65; 1,03] p=0,0880	-11,40% [-24,20%; 1,50%] p=0,0822	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1231
weiblich	38/87 (43,7%)	4,60 [2,83; NA]	42/76 (55,3%)	2,89 [1,87; 4,73]	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1412	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1405	-11,60% [-26,90%; 3,70%] p=0,1374	0,72 [0,46; 1,11] p=0,1405

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1549								
<65 Jahre	51/108 (47,2%)	4,96 [2,83; NA]	60/97 (61,9%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,55 [0,32; 0,96] p=0,0362	0,76 [0,59; 0,98] p=0,0368	-14,60% [-28,10%; -1,10%] p=0,0335	0,61 [0,42; 0,89] p=0,0101
>=65 Jahre	43/87 (49,4%)	3,02 [1,91; 5,58]	56/96 (58,3%)	2,83 [1,81; 4,67]	0,70 [0,39; 1,25] p=0,2285	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2317	-8,90% [-23,30%; 5,50%] p=0,2256	0,92 [0,61; 1,36] p=0,6614
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5601								
weiß	74/151 (49,0%)	3,94 [2,86; 18,33]	82/143 (57,3%)	2,86 [1,94; 4,63]	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1530	0,85 [0,69; 1,06] p=0,1531	-8,30% [-19,70%; 3,00%] p=0,1507	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1051
asiatisch	15/30 (50,0%)	4,96 [1,91; NA]	24/34 (70,6%)	2,40 [1,15; 3,71]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0946	0,71 [0,47; 1,08] p=0,1063	-20,60% [-44,10%; 3,00%] p=0,0866	0,55 [0,29; 1,06] p=0,0765
andere	5/14 (35,7%)	1,94 [0,99; NA]	10/16 (62,5%)	2,84 [1,02; NA]	0,33 [0,07; 1,48] p=0,1501	0,57 [0,26; 1,27] p=0,1697	-26,80% [-61,30%; 7,70%] p=0,1285	1,21 [0,41; 3,58] p=0,7261
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5251								
<=65 kg	23/62 (37,1%)	NA [3,68; NA]	43/74 (58,1%)	2,86 [1,84; 4,73]	0,42 [0,21; 0,85] p=0,0150	0,64 [0,44; 0,93] p=0,0198	-21,00% [-37,50%; -4,60%] p=0,0124	0,58 [0,35; 0,96] p=0,0335
>65 kg bis 85 kg	52/96 (54,2%)	2,89 [1,97; 4,96]	43/74 (58,1%)	2,86 [1,94; 4,73]	0,85 [0,46; 1,57] p=0,6089	0,93 [0,71; 1,22] p=0,6061	-3,90% [-19,00%; 11,10%] p=0,6071	0,85 [0,56; 1,27] p=0,4195

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	19/37 (51,4%)	2,86 [1,91; NA]	30/45 (66,7%)	1,97 [1,91; 2,89]	0,53 [0,22; 1,29] p=0,1619	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1731	-15,30% [-36,50%; 5,90%] p=0,1566	0,73 [0,41; 1,30] p=0,2837
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8467								
Mayo-Stadium I	22/47 (46,8%)	5,58 [2,14; NA]	25/43 (58,1%)	2,86 [1,94; 11,53]	0,63 [0,28; 1,46] p=0,2851	0,81 [0,54; 1,20] p=0,2839	-11,30% [-31,80%; 9,20%] p=0,2790	0,76 [0,42; 1,34] p=0,3390
Mayo-Stadium II	39/76 (51,3%)	3,09 [2,30; 12,91]	50/80 (62,5%)	2,89 [1,97; 4,73]	0,63 [0,33; 1,20] p=0,1597	0,82 [0,62; 1,08] p=0,1631	-11,20% [-26,60%; 4,30%] p=0,1560	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3029
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	33/72 (45,8%)	3,81 [1,91; NA]	41/70 (58,6%)	1,97 [1,15; 3,38]	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1301	0,78 [0,57; 1,08] p=0,1321	-12,70% [-29,00%; 3,60%] p=0,1255	0,68 [0,43; 1,08] p=0,0995
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8768								
Liste A	74/147 (50,3%)	3,02 [2,17; 5,55]	92/146 (63,0%)	2,40 [1,94; 2,86]	0,59 [0,37; 0,95] p=0,0289	0,80 [0,65; 0,98] p=0,0302	-12,70% [-23,90%; -1,40%] p=0,0273	0,73 [0,53; 0,99] p=0,0411
Liste B	20/48 (41,7%)	12,91 [3,78; NA]	24/47 (51,1%)	4,67 [1,94; NA]	0,69 [0,30; 1,54] p=0,3610	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3609	-9,40% [-29,40%; 10,60%] p=0,3563	0,77 [0,43; 1,40] p=0,3919
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3100								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	3,68 [1,91; NA]	33/62 (53,2%)	2,86 [1,94; 4,93]	0,72 [0,36; 1,43] p=0,3446	0,84 [0,59; 1,20] p=0,3429	-8,30% [-25,40%; 8,80%] p=0,3412	0,91 [0,56; 1,49] p=0,7043

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	63/126 (50,0%)	4,67 [2,86; NA]	83/131 (63,4%)	2,76 [1,94; 3,75]	0,58 [0,35; 0,95] p=0,0310	0,79 [0,64; 0,98] p=0,0331	-13,40% [-25,40%; -1,30%] p=0,0293	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0156
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3399								
ja	68/140 (48,6%)	3,94 [2,83; 12,91]	84/137 (61,3%)	2,23 [1,81; 3,75]	0,60 [0,37; 0,96] p=0,0334	0,79 [0,64; 0,98] p=0,0347	-12,70% [-24,40%; -1,10%] p=0,0316	0,67 [0,48; 0,92] p=0,0129
nein	26/55 (47,3%)	3,78 [1,97; NA]	32/56 (57,1%)	2,86 [2,10; 13,37]	0,67 [0,32; 1,42] p=0,3001	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3014	-9,90% [-28,40%; 8,60%] p=0,2956	0,91 [0,54; 1,53] p=0,7268
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8731								
Stadium I	19/39 (48,7%)	3,94 [1,94; NA]	21/36 (58,3%)	2,83 [1,08; 4,73]	0,68 [0,27; 1,69] p=0,4075	0,83 [0,55; 1,28] p=0,4052	-9,60% [-32,10%; 12,90%] p=0,4019	0,73 [0,39; 1,36] p=0,3216
Stadium II	31/56 (55,4%)	2,15 [1,87; 18,33]	36/60 (60,0%)	3,38 [1,87; 4,80]	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6145	0,92 [0,68; 1,26] p=0,6141	-4,60% [-22,60%; 13,30%] p=0,6127	0,92 [0,57; 1,50] p=0,7509
Stadium III	9/19 (47,4%)	3,68 [0,99; NA]	12/18 (66,7%)	2,79 [0,99; 13,37]	0,45 [0,12; 1,70] p=0,2427	0,71 [0,40; 1,26] p=0,2446	-19,30% [-50,60%; 12,00%] p=0,2265	0,85 [0,36; 2,03] p=0,7228
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8787								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	4,80 [1,02; NA]	0,86 [0,17; 4,27] p=0,8535	0,91 [0,34; 2,46] p=0,8515	-3,60% [-41,40%; 34,10%] p=0,8501	0,70 [0,18; 2,62] p=0,5917

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	90/184 (48,9%)	3,78 [2,83; 5,58]	110/178 (61,8%)	2,83 [1,97; 3,38]	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0138	0,79 [0,66; 0,95] p=0,0145	-12,90% [-23,00%; -2,70%] p=0,0129	0,74 [0,56; 0,97] p=0,0321
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8142								
ja	93/184 (50,5%)	3,94 [2,83; 12,91]	104/171 (60,8%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,66 [0,43; 1,00] p=0,0519	0,83 [0,69; 1,00] p=0,0522	-10,30% [-20,60%; 0,00%] p=0,0501	0,75 [0,56; 0,99] p=0,0429
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,95; NA]	12/22 (54,5%)	2,86 [1,22; 3,75]	0,08 [0,01; 0,77] p=0,0131	0,17 [0,03; 1,12] p=0,0656	-45,50% [-72,30%; -18,60%] p=0,0009	0,91 [0,11; 7,23] p=0,9280
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1056								
anomal	24/51 (47,1%)	5,55 [1,94; NA]	37/55 (67,3%)	2,10 [1,15; 3,75]	0,43 [0,20; 0,95] p=0,0363	0,70 [0,50; 0,99] p=0,0421	-20,20% [-38,70%; -1,70%] p=0,0320	0,58 [0,34; 0,96] p=0,0362
normal	23/44 (52,3%)	2,20 [1,08; 12,91]	30/52 (57,7%)	3,38 [1,97; 4,99]	0,80 [0,36; 1,80] p=0,5966	0,91 [0,63; 1,31] p=0,5972	-5,40% [-25,40%; 14,50%] p=0,5945	1,08 [0,63; 1,86] p=0,7889
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7180								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	12,91 [1,91; NA]	10/19 (52,6%)	2,86 [0,99; NA]	0,80 [0,22; 2,97] p=0,7420	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7398	-5,60% [-38,20%; 27,10%] p=0,7381	0,57 [0,22; 1,47] p=0,2470
Standardrisiko	64/138 (46,4%)	3,81 [2,17; NA]	90/147 (61,2%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0121	0,76 [0,61; 0,94] p=0,0137	-14,80% [-26,30%; -3,40%] p=0,0111	0,72 [0,53; 1,00] p=0,0498
PCS Verschlechterung >= MCID 5 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2279								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS 0	53/90 (58,9%)	2,86 [1,97; 4,14]	47/71 (66,2%)	2,83 [1,94; 3,78]	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3441	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3387	-7,30% [-22,30%; 7,70%] p=0,3390	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4890
ECOG-PS >=1	41/105 (39,0%)	18,33 [3,75; 18,33]	69/122 (56,6%)	2,86 [1,94; 3,84]	0,49 [0,29; 0,84] p=0,0086	0,69 [0,52; 0,92] p=0,0109	-17,50% [-30,30%; -4,70%] p=0,0074	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0113
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte								
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	52/195 (26,7%)	NA [NA; NA]	48/193 (24,9%)	18,50 [NA; NA]	1,08 [0,68; 1,69] p=0,7489	1,06 [0,75; 1,48] p=0,7501	1,40% [-7,30%; 10,20%] p=0,7501	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6324
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9959								
männlich	28/108 (25,9%)	NA [14,62; NA]	29/117 (24,8%)	NA [11,79; NA]	1,06 [0,58; 1,94] p=0,8447	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8443	1,10% [-10,20%; 12,50%] p=0,8444	0,92 [0,55; 1,55] p=0,7538
weiblich	24/87 (27,6%)	NA [9,66; NA]	19/76 (25,0%)	18,50 [NA; NA]	1,14 [0,57; 2,30] p=0,7094	1,10 [0,66; 1,85] p=0,7091	2,60% [-10,90%; 16,10%] p=0,7079	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8676
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0960								
<65 Jahre	27/108 (25,0%)	NA [NA; NA]	27/97 (27,8%)	NA [7,42; NA]	0,86 [0,46; 1,61] p=0,6463	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6454	-2,80% [-14,90%; 9,30%] p=0,6459	0,71 [0,42; 1,22] p=0,2204
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	NA [9,27; NA]	21/96 (21,9%)	18,50 [NA; NA]	1,44 [0,74; 2,82] p=0,2866	1,31 [0,80; 2,17] p=0,2872	6,90% [-5,70%; 19,50%] p=0,2859	1,33 [0,74; 2,38] p=0,3382

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7853								
weiß	42/151 (27,8%)	NA [NA; NA]	32/143 (22,4%)	18,50 [NA; NA]	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2838	1,24 [0,83; 1,85] p=0,2853	5,40% [-4,40%; 15,30%] p=0,2811	1,08 [0,68; 1,72] p=0,7481
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [9,27; NA]	9/34 (26,5%)	NA [5,55; NA]	0,84 [0,27; 2,64] p=0,7741	0,88 [0,37; 2,08] p=0,7730	-3,10% [-24,30%; 18,10%] p=0,7717	0,81 [0,30; 2,18] p=0,6713
andere	3/14 (21,4%)	9,30 [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	7,42 [2,10; NA]	0,35 [0,07; 1,76] p=0,2033	0,49 [0,16; 1,54] p=0,2224	-22,30% [-54,80%; 10,10%] p=0,1776	0,64 [0,16; 2,55] p=0,5241
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2593								
<=65 kg	20/62 (32,3%)	NA [5,62; NA]	18/74 (24,3%)	18,50 [11,79; 18,50]	1,48 [0,70; 3,14] p=0,3062	1,33 [0,77; 2,28] p=0,3056	7,90% [-7,30%; 23,10%] p=0,3062	1,33 [0,70; 2,52] p=0,3796
>65 kg bis 85 kg	23/96 (24,0%)	NA [14,62; NA]	21/74 (28,4%)	NA [7,42; NA]	0,80 [0,40; 1,58] p=0,5154	0,84 [0,51; 1,40] p=0,5136	-4,40% [-17,80%; 8,90%] p=0,5166	0,64 [0,35; 1,15] p=0,1354
>85 kg	9/37 (24,3%)	NA [9,27; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,45; 3,67] p=0,6399	1,22 [0,54; 2,75] p=0,6379	4,30% [-13,80%; 22,40%] p=0,6396	1,16 [0,46; 2,94] p=0,7525
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3134								
Mayo-Stadium I	10/47 (21,3%)	NA [NA; NA]	13/43 (30,2%)	NA [11,07; NA]	0,62 [0,24; 1,62] p=0,3333	0,70 [0,34; 1,44] p=0,3343	-9,00% [-27,00%; 9,10%] p=0,3305	0,60 [0,26; 1,37] p=0,2263

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mayo-Stadium II	18/76 (23,7%)	NA [NA; NA]	21/80 (26,3%)	18,50 [11,79; 18,50]	0,87 [0,42; 1,80] p=0,7123	0,90 [0,52; 1,56] p=0,7118	-2,60% [-16,10%; 11,00%] p=0,7111	0,90 [0,47; 1,70] p=0,7426
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	14,62 [8,38; NA]	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,93; 4,29] p=0,0738	1,67 [0,94; 2,95] p=0,0796	13,30% [-1,00%; 27,70%] p=0,0689	1,30 [0,67; 2,55] p=0,4394
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4784								
Liste A	36/147 (24,5%)	NA [NA; NA]	36/146 (24,7%)	18,50 [NA; NA]	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9734	0,99 [0,67; 1,48] p=0,9734	-0,20% [-10,00%; 9,70%] p=0,9734	0,86 [0,54; 1,37] p=0,5309
Liste B	16/48 (33,3%)	NA [7,46; NA]	12/47 (25,5%)	NA [11,07; NA]	1,46 [0,60; 3,55] p=0,4068	1,31 [0,69; 2,45] p=0,4077	7,80% [-10,50%; 26,10%] p=0,4022	1,16 [0,55; 2,47] p=0,6947
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0614								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	NA [7,46; NA]	12/62 (19,4%)	18,50 [NA; NA]	1,70 [0,75; 3,85] p=0,2020	1,50 [0,80; 2,81] p=0,2076	9,60% [-4,90%; 24,20%] p=0,1941	1,65 [0,80; 3,37] p=0,1731
>=60 ml/min	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	36/131 (27,5%)	NA [11,07; NA]	0,90 [0,52; 1,56] p=0,7055	0,92 [0,61; 1,39] p=0,7052	-2,10% [-12,90%; 8,70%] p=0,7047	0,71 [0,44; 1,14] p=0,1585
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4543								
ja	39/140 (27,9%)	NA [11,11; NA]	31/137 (22,6%)	18,50 [NA; NA]	1,32 [0,77; 2,28] p=0,3175	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3186	5,20% [-5,00%; 15,40%] p=0,3154	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9405

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	17/56 (30,4%)	NA [11,07; NA]	0,71 [0,30; 1,65] p=0,4274	0,78 [0,42; 1,45] p=0,4281	-6,70% [-23,20%; 9,70%] p=0,4237	0,76 [0,37; 1,56] p=0,4510
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7028								
Stadium I	9/39 (23,1%)	NA [9,30; NA]	8/36 (22,2%)	NA [5,65; NA]	1,05 [0,36; 3,10] p=0,9301	1,04 [0,45; 2,40] p=0,9296	0,90% [-18,10%; 19,80%] p=0,9296	0,90 [0,35; 2,33] p=0,8249
Stadium II	18/56 (32,1%)	NA [9,27; NA]	11/60 (18,3%)	NA [11,07; NA]	2,11 [0,89; 4,99] p=0,0875	1,75 [0,91; 3,38] p=0,0933	13,80% [-1,90%; 29,50%] p=0,0841	1,38 [0,65; 2,95] p=0,4058
Stadium III	5/19 (26,3%)	NA [2,83; NA]	7/18 (38,9%)	18,50 [1,91; 18,50]	0,56 [0,14; 2,26] p=0,4206	0,68 [0,26; 1,75] p=0,4201	-12,60% [-42,60%; 17,40%] p=0,4112	0,95 [0,29; 3,11] p=0,9309
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1471								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	11,07 [1,05; 11,07]	0,33 [0,05; 2,12] p=0,2429	0,46 [0,11; 1,84] p=0,2691	-21,80% [-55,50%; 11,90%] p=0,2041	0,32 [0,06; 1,74] p=0,1867
normal	50/184 (27,2%)	NA [NA; NA]	42/178 (23,6%)	18,50 [NA; NA]	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4350	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4353	3,60% [-5,40%; 12,50%] p=0,4336	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9124
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9806								
ja	52/184 (28,3%)	NA [NA; NA]	45/171 (26,3%)	18,50 [NA; NA]	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6816	1,07 [0,76; 1,51] p=0,6814	1,90% [-7,30%; 11,20%] p=0,6808	0,96 [0,65; 1,44] p=0,8510

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623	NA [NA; NA] p=0,9970
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7407								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [11,11; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,51; 2,93] p=0,6540	1,16 [0,60; 2,23] p=0,6527	3,80% [-12,80%; 20,40%] p=0,6527	0,97 [0,46; 2,07] p=0,9411
normal	13/44 (29,5%)	NA [8,38; NA]	13/52 (25,0%)	NA [11,07; NA]	1,26 [0,51; 3,10] p=0,6194	1,18 [0,61; 2,28] p=0,6175	4,50% [-13,40%; 22,40%] p=0,6186	1,14 [0,53; 2,47] p=0,7391
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5133								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [3,71; NA]	3/19 (15,8%)	NA [3,91; NA]	2,22 [0,44; 11,18] p=0,3332	1,86 [0,52; 6,65] p=0,3382	13,60% [-13,50%; 40,80%] p=0,3257	1,33 [0,31; 5,66] p=0,6966
Standardrisiko	37/138 (26,8%)	NA [NA; NA]	38/147 (25,9%)	18,50 [NA; NA]	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8541	1,04 [0,70; 1,53] p=0,8539	1,00% [-9,30%; 11,20%] p=0,8539	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5521
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4619								
ECOG-PS 0	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	18/71 (25,4%)	18,50 [NA; NA]	0,84 [0,41; 1,75] p=0,6434	0,88 [0,50; 1,53] p=0,6420	-3,10% [-16,40%; 10,10%] p=0,6439	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5226
ECOG-PS >=1	32/105 (30,5%)	NA [9,30; NA]	30/122 (24,6%)	NA [11,07; NA]	1,34 [0,75; 2,41] p=0,3221	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3215	5,90% [-5,80%; 17,50%] p=0,3224	1,05 [0,63; 1,73] p=0,8590
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	41/195 (21,0%)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,07; 3,29] p=0,0256	1,67 [1,06; 2,62] p=0,0277	8,40% [1,10%; 15,60%] p=0,0243	1,56 [0,94; 2,59] p=0,0880
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8770								
männlich	21/108 (19,4%)	NA [NA; NA]	14/117 (12,0%)	NA [16,79; NA]	1,78 [0,85; 3,70] p=0,1229	1,63 [0,87; 3,03] p=0,1270	7,50% [-2,00%; 17,00%] p=0,1229	1,52 [0,77; 3,01] p=0,2269
weiblich	20/87 (23,0%)	NA [13,01; NA]	10/76 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,86; 4,53] p=0,1072	1,75 [0,87; 3,50] p=0,1150	9,80% [-1,80%; 21,50%] p=0,0984	1,61 [0,75; 3,45] p=0,2193
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6551								
<65 Jahre	23/108 (21,3%)	NA [NA; NA]	10/97 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,06; 5,24] p=0,0330	2,07 [1,04; 4,12] p=0,0393	11,00% [1,20%; 20,80%] p=0,0282	1,78 [0,85; 3,75] p=0,1272
>=65 Jahre	18/87 (20,7%)	NA [12,95; NA]	14/96 (14,6%)	NA [16,79; NA]	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2788	1,42 [0,75; 2,68] p=0,2806	6,10% [-5,00%; 17,20%] p=0,2791	1,44 [0,71; 2,91] p=0,3064
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9942								
weiß	34/151 (22,5%)	NA [NA; NA]	21/143 (14,7%)	NA [16,79; NA]	1,69 [0,93; 3,08] p=0,0858	1,53 [0,94; 2,51] p=0,0896	7,80% [-1,00%; 16,70%] p=0,0823	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2494
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [12,09; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [3,30%; 30,00%] p=0,0143	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	2/14 (14,3%)	8,12 [5,62; NA]	3/16 (18,8%)	NA [3,71; NA]	0,72 [0,10; 5,09] p=0,7476	0,76 [0,15; 3,92] p=0,7451	-4,50% [-31,00%; 22,00%] p=0,7412	1,14 [0,19; 6,94] p=0,8878
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6333								
<=65 kg	16/62 (25,8%)	NA [9,20; NA]	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,93; 5,35] p=0,0704	1,91 [0,94; 3,90] p=0,0759	12,30% [-1,10%; 25,70%] p=0,0720	2,09 [0,95; 4,60] p=0,0683
>65 kg bis 85 kg	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	8/74 (10,8%)	NA [16,79; NA]	2,04 [0,84; 4,95] p=0,1133	1,83 [0,85; 3,95] p=0,1230	9,00% [-1,70%; 19,60%] p=0,0986	1,50 [0,66; 3,45] p=0,3366
>85 kg	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,37; 4,29] p=0,7149	1,22 [0,43; 3,46] p=0,7134	2,90% [-12,60%; 18,40%] p=0,7151	1,09 [0,35; 3,41] p=0,8798
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9125								
Mayo-Stadium I	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,47; 4,51] p=0,5112	1,37 [0,53; 3,54] p=0,5122	5,20% [-10,10%; 20,50%] p=0,5054	1,26 [0,45; 3,54] p=0,6641
Mayo-Stadium II	14/76 (18,4%)	NA [13,01; NA]	10/80 (12,5%)	NA [16,79; NA]	1,58 [0,66; 3,81] p=0,3071	1,47 [0,70; 3,12] p=0,3098	5,90% [-5,40%; 17,30%] p=0,3059	1,50 [0,66; 3,38] p=0,3327
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	18/72 (25,0%)	NA [11,30; NA]	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,04; 6,41] p=0,0372	2,19 [1,02; 4,70] p=0,0449	13,60% [1,10%; 26,00%] p=0,0330	1,89 [0,82; 4,37] p=0,1351
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7382								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste A	28/147 (19,0%)	NA [NA; NA]	15/146 (10,3%)	NA [16,79; NA]	2,06 [1,05; 4,03] p=0,0341	1,85 [1,03; 3,32] p=0,0382	8,80% [0,70%; 16,80%] p=0,0323	1,64 [0,87; 3,07] p=0,1252
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [13,01; NA]	9/47 (19,1%)	NA [11,30; NA]	1,57 [0,60; 4,12] p=0,3619	1,41 [0,67; 2,99] p=0,3641	7,90% [-8,90%; 24,80%] p=0,3566	1,44 [0,61; 3,36] p=0,4048
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7549								
<60 ml/min	18/69 (26,1%)	NA [7,36; NA]	10/62 (16,1%)	NA [13,57; NA]	1,83 [0,77; 4,36] p=0,1667	1,62 [0,81; 3,23] p=0,1737	10,00% [-3,90%; 23,80%] p=0,1581	1,76 [0,81; 3,81] p=0,1540
>=60 ml/min	23/126 (18,3%)	NA [NA; NA]	14/131 (10,7%)	NA [16,79; NA]	1,87 [0,91; 3,82] p=0,0847	1,71 [0,92; 3,17] p=0,0894	7,60% [-1,00%; 16,10%] p=0,0836	1,46 [0,75; 2,83] p=0,2703
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0271								
ja	31/140 (22,1%)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,56; 6,79] p=0,0011	2,76 [1,45; 5,26] p=0,0021	14,10% [5,90%; 22,40%] p=0,0008	2,51 [1,26; 5,00] p=0,0089
nein	10/55 (18,2%)	NA [13,01; NA]	13/56 (23,2%)	NA [16,79; NA]	0,73 [0,29; 1,85] p=0,5150	0,78 [0,38; 1,63] p=0,5150	-5,00% [-20,10%; 10,00%] p=0,5119	0,75 [0,33; 1,71] p=0,4939
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2429								
Stadium I	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	16,79 [11,30; NA]	0,42 [0,10; 1,81] p=0,2353	0,46 [0,13; 1,71] p=0,2473	-9,00% [-23,70%; 5,80%] p=0,2337	0,41 [0,10; 1,62] p=0,2016

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	15/56 (26,8%)	NA [13,01; NA]	8/60 (13,3%)	NA [13,57; NA]	2,38 [0,92; 6,15] p=0,0706	2,01 [0,92; 4,37] p=0,0784	13,50% [-1,00%; 27,90%] p=0,0679	1,61 [0,68; 3,83] p=0,2791
Stadium III	4/19 (21,1%)	NA [2,83; NA]	5/18 (27,8%)	NA [5,78; NA]	0,69 [0,15; 3,14] p=0,6383	0,76 [0,24; 2,38] p=0,6354	-6,70% [-34,40%; 20,90%] p=0,6335	0,98 [0,26; 3,66] p=0,9782
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4432								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [0,95; NA]	3/15 (20,0%)	NA [1,84; NA]	1,50 [0,24; 9,38] p=0,6698	1,36 [0,34; 5,52] p=0,6638	7,30% [-25,90%; 40,50%] p=0,6677	0,80 [0,13; 4,81] p=0,8092
normal	38/184 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/178 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,09; 3,47] p=0,0228	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0256	8,90% [1,30%; 16,40%] p=0,0211	1,66 [0,97; 2,83] p=0,0634
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9856								
ja	41/184 (22,3%)	NA [NA; NA]	23/171 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,05; 3,23] p=0,0308	1,66 [1,04; 2,64] p=0,0338	8,80% [0,90%; 16,70%] p=0,0283	1,58 [0,94; 2,63] p=0,0811
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	NA [7,62; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060	NA [NA; NA] p=0,9991
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1901								
anomal	11/51 (21,6%)	NA [12,09; NA]	4/55 (7,3%)	NA [13,57; NA]	3,51 [1,04; 11,84] p=0,0357	2,97 [1,01; 8,72] p=0,0483	14,30% [1,10%; 27,50%] p=0,0339	2,44 [0,78; 7,70] p=0,1274

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5%)	16,79 [16,79; NA]	1,22 [0,39; 3,78] p=0,7363	1,18 [0,45; 3,11] p=0,7351	2,40% [-11,80%; 16,70%] p=0,7363	0,93 [0,32; 2,67] p=0,8878
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7010								
Hochrisiko	3/17 (17,6%)	NA [3,75; NA]	1/19 (5,3%)	NA [11,30; NA]	3,86 [0,36; 41,20] p=0,2445	3,35 [0,38; 29,26] p=0,2737	12,40% [-8,30%; 33,10%] p=0,2414	2,50 [0,25; 24,54] p=0,4329
Standardrisiko	31/138 (22,5%)	NA [NA; NA]	19/147 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,04; 3,65] p=0,0347	1,74 [1,03; 2,93] p=0,0378	9,50% [0,70%; 18,40%] p=0,0342	1,60 [0,90; 2,84] p=0,1082
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4683								
ECOG-PS 0	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,57; 3,68] p=0,4330	1,38 [0,61; 3,11] p=0,4358	4,30% [-6,20%; 14,80%] p=0,4233	1,28 [0,54; 3,06] p=0,5756
ECOG-PS >=1	27/105 (25,7%)	NA [11,30; NA]	16/122 (13,1%)	NA [16,79; NA]	2,29 [1,16; 4,54] p=0,0159	1,96 [1,12; 3,44] p=0,0186	12,60% [2,30%; 22,90%] p=0,0163	1,86 [1,00; 3,45] p=0,0507
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte								
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	68/195 (34,9%)	14,92 [9,30; NA]	69/193 (35,8%)	NA [6,21; NA]	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8611	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8594	-0,90% [-10,30%; 8,60%] p=0,8595	0,93 [0,67; 1,31] p=0,6884
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4300								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	35/108 (32,4%)	14,92 [9,30; NA]	43/117 (36,8%)	NA [4,99; NA]	0,82 [0,48; 1,43] p=0,4948	0,88 [0,61; 1,27] p=0,4952	-4,30% [-16,80%; 8,10%] p=0,4929	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4433
weiblich	33/87 (37,9%)	14,85 [4,86; NA]	26/76 (34,2%)	NA [5,52; NA]	1,18 [0,62; 2,23] p=0,6230	1,11 [0,73; 1,67] p=0,6230	3,70% [-11,00%; 18,50%] p=0,6212	1,10 [0,66; 1,84] p=0,7123
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0576								
<65 Jahre	43/108 (39,8%)	14,85 [5,62; NA]	29/97 (29,9%)	NA [10,97; NA]	1,55 [0,87; 2,77] p=0,1384	1,33 [0,91; 1,95] p=0,1425	9,90% [-3,10%; 22,90%] p=0,1339	1,31 [0,82; 2,10] p=0,2577
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	NA [8,84; NA]	40/96 (41,7%)	6,50 [4,14; NA]	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0687	0,69 [0,46; 1,04] p=0,0735	-12,90% [-26,60%; 0,80%] p=0,0643	0,68 [0,41; 1,12] p=0,1273
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7751								
weiß	53/151 (35,1%)	14,92 [9,66; NA]	46/143 (32,2%)	NA [6,50; NA]	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5956	1,09 [0,79; 1,51] p=0,5955	2,90% [-7,90%; 13,70%] p=0,5946	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9234
asiatisch	13/30 (43,3%)	9,30 [1,91; NA]	19/34 (55,9%)	3,75 [2,76; 10,97]	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3202	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3251	-12,50% [-36,90%; 11,80%] p=0,3125	0,80 [0,40; 1,62] p=0,5360
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,79; NA]	4/16 (25,0%)	NA [3,75; NA]	0,50 [0,08; 3,27] p=0,4718	0,57 [0,12; 2,66] p=0,4759	-10,70% [-38,80%; 17,30%] p=0,4539	1,05 [0,19; 5,74] p=0,9582
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2715								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	18/62 (29,0%)	14,85 [9,20; NA]	28/74 (37,8%)	NA [3,75; NA]	0,67 [0,33; 1,38] p=0,2815	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2859	-8,80% [-24,60%; 7,00%] p=0,2748	0,79 [0,44; 1,43] p=0,4355
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	9,66 [5,52; NA]	22/74 (29,7%)	NA [5,78; NA]	1,55 [0,81; 2,95] p=0,1839	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1906	9,90% [-4,40%; 24,10%] p=0,1765	1,30 [0,77; 2,20] p=0,3311
>85 kg	12/37 (32,4%)	14,92 [6,28; NA]	19/45 (42,2%)	6,50 [3,38; NA]	0,66 [0,27; 1,63] p=0,3659	0,77 [0,43; 1,37] p=0,3704	-9,80% [-30,70%; 11,10%] p=0,3580	0,67 [0,32; 1,39] p=0,2774
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8807								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [5,52; NA]	14/43 (32,6%)	NA [5,52; NA]	1,17 [0,49; 2,81] p=0,7202	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7193	3,60% [-16,00%; 23,20%] p=0,7182	1,07 [0,53; 2,18] p=0,8463
Mayo-Stadium II	26/76 (34,2%)	14,85 [6,28; NA]	32/80 (40,0%)	NA [4,99; NA]	0,78 [0,41; 1,50] p=0,4560	0,85 [0,57; 1,29] p=0,4563	-5,80% [-20,90%; 9,30%] p=0,4533	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8018
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	25/72 (34,7%)	14,92 [4,80; NA]	23/70 (32,9%)	NA [2,89; NA]	1,09 [0,54; 2,18] p=0,8149	1,06 [0,67; 1,68] p=0,8144	1,90% [-13,70%; 17,40%] p=0,8142	0,87 [0,49; 1,53] p=0,6258
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7383								
Liste A	48/147 (32,7%)	NA [9,30; NA]	48/146 (32,9%)	NA [6,50; NA]	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9675	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9675	-0,20% [-11,00%; 10,50%] p=0,9675	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9125

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Liste B	20/48 (41,7%)	12,91 [4,73; NA]	21/47 (44,7%)	6,08 [3,75; NA]	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7680	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7669	-3,00% [-22,90%; 16,90%] p=0,7667	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6578
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7535								
<60 ml/min	21/69 (30,4%)	NA [4,86; NA]	23/62 (37,1%)	6,50 [4,63; NA]	0,74 [0,36; 1,53] p=0,4220	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4209	-6,70% [-22,90%; 9,50%] p=0,4202	0,89 [0,49; 1,61] p=0,7015
>=60 ml/min	47/126 (37,3%)	14,85 [9,20; NA]	46/131 (35,1%)	NA [6,08; NA]	1,10 [0,66; 1,83] p=0,7158	1,06 [0,77; 1,47] p=0,7153	2,20% [-9,60%; 13,90%] p=0,7153	0,98 [0,66; 1,48] p=0,9389
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5531								
ja	48/140 (34,3%)	14,85 [8,84; NA]	48/137 (35,0%)	NA [4,99; NA]	0,97 [0,59; 1,59] p=0,8957	0,98 [0,71; 1,35] p=0,8955	-0,80% [-12,00%; 10,50%] p=0,8956	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5424
nein	20/55 (36,4%)	NA [3,71; NA]	21/56 (37,5%)	NA [5,78; NA]	0,95 [0,44; 2,06] p=0,9017	0,97 [0,60; 1,58] p=0,9013	-1,10% [-19,10%; 16,80%] p=0,9013	1,11 [0,60; 2,04] p=0,7483
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6225								
Stadium I	11/39 (28,2%)	14,85 [5,62; NA]	13/36 (36,1%)	NA [3,75; NA]	0,69 [0,26; 1,84] p=0,4664	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4651	-7,90% [-29,00%; 13,20%] p=0,4629	0,66 [0,29; 1,48] p=0,3149
Stadium II	22/56 (39,3%)	14,92 [3,71; NA]	21/60 (35,0%)	NA [4,24; NA]	1,20 [0,56; 2,56] p=0,6344	1,12 [0,70; 1,80] p=0,6331	4,30% [-13,30%; 21,90%] p=0,6329	1,14 [0,63; 2,09] p=0,6644

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	7/19 (36,8%)	8,84 [1,94; NA]	8/18 (44,4%)	6,50 [2,92; NA]	0,73 [0,20; 2,72] p=0,6424	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6387	-7,60% [-39,20%; 24,00%] p=0,6371	0,94 [0,34; 2,60] p=0,9065
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1168								
anomal	1/11 (9,1%)	NA [3,48; NA]	5/15 (33,3%)	NA [2,79; NA]	0,20 [0,02; 2,03] p=0,1552	0,27 [0,04; 2,02] p=0,2032	-24,20% [-53,50%; 5,00%] p=0,1047	0,21 [0,02; 1,79] p=0,1526
normal	67/184 (36,4%)	14,85 [8,84; NA]	64/178 (36,0%)	NA [6,08; NA]	1,02 [0,66; 1,57] p=0,9279	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9278	0,50% [-9,40%; 10,40%] p=0,9278	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9347
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9766								
ja	68/184 (37,0%)	14,85 [9,20; NA]	62/171 (36,3%)	NA [6,28; NA]	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8915	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8913	0,70% [-9,30%; 10,70%] p=0,8913	1,00 [0,71; 1,42] p=0,9854
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/22 (31,8%)	3,75 [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-31,80% [-51,30%; -12,40%] p=0,0014	NA [NA; NA] p=0,9954
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4502								
anomal	21/51 (41,2%)	11,11 [3,68; NA]	19/55 (34,5%)	NA [4,67; NA]	1,33 [0,60; 2,92] p=0,4837	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4823	6,60% [-11,80%; 25,10%] p=0,4811	1,12 [0,60; 2,09] p=0,7286
normal	17/44 (38,6%)	12,91 [2,96; NA]	26/52 (50,0%)	4,99 [3,75; NA]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2671	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2730	-11,40% [-31,20%; 8,40%] p=0,2604	0,81 [0,44; 1,50] p=0,5026
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6921								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	12,91 [0,99; NA]	7/19 (36,8%)	10,97 [1,94; NA]	0,94 [0,24; 3,65] p=0,9242	0,96 [0,40; 2,29] p=0,9232	-1,50% [-33,00%; 29,90%] p=0,9230	0,80 [0,27; 2,41] p=0,6899
Standardrisiko	51/138 (37,0%)	14,92 [8,12; NA]	54/147 (36,7%)	NA [5,78; NA]	1,01 [0,62; 1,63] p=0,9691	1,01 [0,74; 1,36] p=0,9690	0,20% [-11,00%; 11,40%] p=0,9691	0,99 [0,68; 1,46] p=0,9731
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2795								
ECOG-PS 0	37/90 (41,1%)	12,91 [4,80; NA]	25/71 (35,2%)	NA [5,58; NA]	1,28 [0,68; 2,44] p=0,4464	1,17 [0,78; 1,74] p=0,4488	5,90% [-9,20%; 21,00%] p=0,4425	1,16 [0,69; 1,92] p=0,5777
ECOG-PS >=1	31/105 (29,5%)	NA [8,84; NA]	44/122 (36,1%)	NA [5,19; NA]	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2972	0,82 [0,56; 1,20] p=0,2998	-6,50% [-18,70%; 5,70%] p=0,2931	0,80 [0,50; 1,26] p=0,3355
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte								
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	58/195 (29,7%)	19,32 [19,32; NA]	71/193 (36,8%)	12,45 [8,51; NA]	0,74 [0,48; 1,12] p=0,1513	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1547	-6,90% [-16,30%; 2,50%] p=0,1514	0,76 [0,53; 1,07] p=0,1170
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3993								
männlich	36/108 (33,3%)	NA [7,92; NA]	44/117 (37,6%)	NA [4,99; NA]	0,83 [0,48; 1,44] p=0,5044	0,89 [0,62; 1,26] p=0,5047	-4,30% [-16,80%; 8,20%] p=0,5026	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4779
weiblich	22/87 (25,3%)	19,32 [19,32; NA]	27/76 (35,5%)	12,45 [4,67; NA]	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1562	0,71 [0,44; 1,14] p=0,1575	-10,20% [-24,40%; 3,90%] p=0,1551	0,64 [0,36; 1,12] p=0,1187

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9236								
<65 Jahre	33/108 (30,6%)	NA [NA; NA]	35/97 (36,1%)	NA [4,93; NA]	0,78 [0,43; 1,40] p=0,4025	0,85 [0,57; 1,25] p=0,4017	-5,50% [-18,40%; 7,40%] p=0,4016	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2187
>=65 Jahre	25/87 (28,7%)	19,32 [19,32; NA]	36/96 (37,5%)	12,45 [4,24; NA]	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2104	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2139	-8,80% [-22,30%; 4,80%] p=0,2056	0,77 [0,46; 1,29] p=0,3192
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8435								
weiß	46/151 (30,5%)	NA [NA; NA]	51/143 (35,7%)	NA [8,51; NA]	0,79 [0,49; 1,29] p=0,3440	0,85 [0,62; 1,18] p=0,3439	-5,20% [-15,90%; 5,50%] p=0,3429	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2079
asiatisch	9/30 (30,0%)	19,32 [3,61; 19,32]	14/34 (41,2%)	4,70 [3,71; NA]	0,61 [0,22; 1,73] p=0,3562	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3602	-11,20% [-34,50%; 12,10%] p=0,3470	0,62 [0,26; 1,48] p=0,2816
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [2,89; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	1,02 [0,26; 4,11] p=0,9725
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6612								
<=65 kg	15/62 (24,2%)	19,32 [19,32; NA]	27/74 (36,5%)	NA [4,67; NA]	0,56 [0,26; 1,18] p=0,1236	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1311	-12,30% [-27,60%; 3,00%] p=0,1152	0,60 [0,31; 1,14] p=0,1198
>65 kg bis 85 kg	30/96 (31,3%)	NA [10,19; NA]	24/74 (32,4%)	NA [8,51; NA]	0,95 [0,49; 1,81] p=0,8700	0,96 [0,62; 1,50] p=0,8695	-1,20% [-15,30%; 13,00%] p=0,8697	0,89 [0,52; 1,52] p=0,6600

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	13/37 (35,1%)	NA [2,89; NA]	20/45 (44,4%)	11,53 [2,86; NA]	0,68 [0,28; 1,66] p=0,3952	0,79 [0,46; 1,36] p=0,3990	-9,30% [-30,50%; 11,80%] p=0,3883	0,76 [0,38; 1,54] p=0,4516
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6835								
Mayo-Stadium I	14/47 (29,8%)	NA [NA; NA]	16/43 (37,2%)	NA [3,78; NA]	0,72 [0,30; 1,73] p=0,4581	0,80 [0,45; 1,44] p=0,4568	-7,40% [-26,90%; 12,10%] p=0,4553	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4102
Mayo-Stadium II	25/76 (32,9%)	NA [4,86; NA]	32/80 (40,0%)	12,45 [4,73; NA]	0,73 [0,38; 1,42] p=0,3585	0,82 [0,54; 1,25] p=0,3597	-7,10% [-22,20%; 8,00%] p=0,3551	0,89 [0,53; 1,50] p=0,6489
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	19/72 (26,4%)	19,32 [19,32; NA]	23/70 (32,9%)	NA [3,38; NA]	0,73 [0,35; 1,51] p=0,4001	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4003	-6,50% [-21,50%; 8,50%] p=0,3977	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1447
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5967								
Liste A	47/147 (32,0%)	19,32 [10,19; NA]	54/146 (37,0%)	12,45 [4,86; NA]	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3674	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3676	-5,00% [-15,90%; 5,90%] p=0,3660	0,79 [0,53; 1,16] p=0,2276
Liste B	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	17/47 (36,2%)	NA [4,24; NA]	0,53 [0,21; 1,29] p=0,1588	0,63 [0,33; 1,21] p=0,1642	-13,30% [-31,40%; 4,90%] p=0,1528	0,65 [0,30; 1,39] p=0,2643
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6067								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	19,32 [7,92; NA]	21/62 (33,9%)	NA [4,24; NA]	0,80 [0,38; 1,67] p=0,5487	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5473	-4,90% [-20,80%; 11,00%] p=0,5475	0,87 [0,47; 1,62] p=0,6638

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	38/126 (30,2%)	NA [NA; NA]	50/131 (38,2%)	11,53 [4,99; NA]	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1770	0,79 [0,56; 1,11] p=0,1792	-8,00% [-19,60%; 3,50%] p=0,1741	0,70 [0,46; 1,07] p=0,1033
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7250								
ja	41/140 (29,3%)	19,32 [19,32; NA]	49/137 (35,8%)	12,45 [4,93; NA]	0,74 [0,45; 1,23] p=0,2504	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2512	-6,50% [-17,50%; 4,50%] p=0,2487	0,72 [0,47; 1,09] p=0,1193
nein	17/55 (30,9%)	NA [5,55; NA]	22/56 (39,3%)	NA [4,24; NA]	0,69 [0,32; 1,51] p=0,3575	0,79 [0,47; 1,31] p=0,3586	-8,40% [-26,10%; 9,30%] p=0,3532	0,82 [0,44; 1,55] p=0,5490
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6074								
Stadium I	11/39 (28,2%)	NA [4,86; NA]	10/36 (27,8%)	NA [4,24; NA]	1,02 [0,37; 2,80] p=0,9674	1,01 [0,49; 2,10] p=0,9672	0,40% [-19,90%; 20,80%] p=0,9671	0,97 [0,41; 2,30] p=0,9537
Stadium II	19/56 (33,9%)	NA [3,61; NA]	27/60 (45,0%)	8,51 [3,75; NA]	0,63 [0,30; 1,33] p=0,2252	0,75 [0,48; 1,20] p=0,2291	-11,10% [-28,70%; 6,60%] p=0,2194	0,71 [0,39; 1,28] p=0,2517
Stadium III	8/19 (42,1%)	7,92 [1,84; NA]	8/18 (44,4%)	12,45 [1,94; NA]	0,91 [0,25; 3,34] p=0,8874	0,95 [0,45; 1,98] p=0,8858	-2,30% [-34,30%; 29,60%] p=0,8858	1,26 [0,47; 3,43] p=0,6460
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5529								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [0,95; NA]	3/15 (20,0%)	11,07 [11,07; NA]	1,50 [0,24; 9,38] p=0,6698	1,36 [0,34; 5,52] p=0,6638	7,30% [-25,90%; 40,50%] p=0,6677	1,14 [0,22; 5,81] p=0,8738

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
normal	55/184 (29,9%)	19,32 [19,32; NA]	68/178 (38,2%)	12,45 [4,93; NA]	0,69 [0,45; 1,07] p=0,0956	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0969	-8,30% [-18,00%; 1,40%] p=0,0942	0,73 [0,51; 1,04] p=0,0840
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6501								
ja	57/184 (31,0%)	19,32 [19,32; NA]	66/171 (38,6%)	12,45 [8,51; NA]	0,71 [0,46; 1,11] p=0,1323	0,80 [0,60; 1,07] p=0,1329	-7,60% [-17,50%; 2,30%] p=0,1312	0,74 [0,52; 1,06] p=0,1033
nein	1/11 (9,1%)	5,55 [NA; NA]	5/22 (22,7%)	4,99 [4,73; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,96 [0,11; 8,36] p=0,9730
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0918								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [7,92; NA]	25/55 (45,5%)	8,51 [2,89; NA]	0,45 [0,20; 1,02] p=0,0560	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0631	-18,00% [-36,00%; 0,00%] p=0,0497	0,50 [0,26; 0,96] p=0,0381
normal	16/44 (36,4%)	19,32 [2,60; 19,32]	18/52 (34,6%)	NA [4,14; NA]	1,08 [0,47; 2,50] p=0,8591	1,05 [0,61; 1,80] p=0,8582	1,70% [-17,50%; 21,00%] p=0,8585	1,20 [0,60; 2,37] p=0,6105
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5691								
Hochrisiko	3/17 (17,6%)	NA [2,83; NA]	5/19 (26,3%)	NA [2,23; NA]	0,60 [0,12; 3,01] p=0,5380	0,67 [0,19; 2,40] p=0,5384	-8,70% [-35,50%; 18,20%] p=0,5267	0,53 [0,13; 2,21] p=0,3807
Standardrisiko	43/138 (31,2%)	19,32 [19,32; NA]	56/147 (38,1%)	12,45 [4,99; NA]	0,74 [0,45; 1,20] p=0,2199	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2218	-6,90% [-18,00%; 4,10%] p=0,2172	0,78 [0,52; 1,16] p=0,2168
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5107								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS 0	33/90 (36,7%)	19,32 [4,60; 19,32]	29/71 (40,8%)	12,45 [3,78; NA]	0,84 [0,44; 1,59] p=0,5897	0,90 [0,61; 1,33] p=0,5876	-4,20% [-19,30%; 11,00%] p=0,5891	0,83 [0,50; 1,37] p=0,4592
ECOG-PS ≥1	25/105 (23,8%)	NA [NA; NA]	42/122 (34,4%)	NA [9,04; NA]	0,59 [0,33; 1,07] p=0,0810	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0859	-10,60% [-22,30%; 1,10%] p=0,0759	0,66 [0,40; 1,08] p=0,0955

Verträglichkeit

UE - Gesamtraten

Anhang 4-I Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE - Gesamtraten*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE								
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	189/193 (97,9%)	0,10 [0,07; 0,13]	185/188 (98,4%)	0,18 [0,10; 0,26]	0,75 [0,17; 3,37] p=0,7123	0,99 [0,97; 1,02] p=0,7108	-0,50% [-3,20%; 2,20%] p=0,7116	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1913
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6751								
männlich	103/106 (97,2%)	0,07 [0,07; 0,13]	113/115 (98,3%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,61 [0,10; 3,71] p=0,5867	0,99 [0,95; 1,03] p=0,5897	-1,10% [-5,10%; 2,90%] p=0,5891	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6689
weiblich	86/87 (98,9%)	0,10 [0,07; 0,16]	72/73 (98,6%)	0,23 [0,07; 0,26]	1,19 [0,07; 19,44] p=0,9008	1,00 [0,97; 1,04] p=0,9013	0,20% [-3,30%; 3,70%] p=0,9013	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3762
Jegliche UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5163								
<65 Jahre	104/106 (98,1%)	0,10 [0,07; 0,13]	91/92 (98,9%)	0,21 [0,07; 0,26]	0,57 [0,05; 6,41] p=0,6467	0,99 [0,96; 1,03] p=0,6397	-0,80% [-4,10%; 2,50%] p=0,6394	1,03 [0,78; 1,36] p=0,8516
>=65 Jahre	85/87 (97,7%)	0,10 [0,07; 0,16]	94/96 (97,9%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,90 [0,13; 6,56] p=0,9209	1,00 [0,95; 1,04] p=0,9209	-0,20% [-4,50%; 4,00%] p=0,9209	1,20 [0,89; 1,61] p=0,2396

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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=0,3985								
weiß	145/149 (97,3%)	0,10 [0,07; 0,13]	137/139 (98,6%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,53 [0,10; 2,94] p=0,4603	0,99 [0,95; 1,02] p=0,4552	-1,20% [-4,50%; 2,00%] p=0,4545	1,03 [0,82; 1,31] p=0,7806
asiatisch	30/30 (100,0%)	0,08 [0,07; 0,26]	33/34 (97,1%)	0,16 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,03 [0,97; 1,09] p=0,3173	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5209
andere	14/14 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,26]	15/15 (100,0%)	0,36 [0,03; 0,53]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,19 [0,97; 4,93] p=0,0590
Jegliche UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5945								
<=65 kg	61/62 (98,4%)	0,07 [0,07; 0,13]	72/72 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,95; 1,02] p=0,3173	-1,60% [-4,70%; 1,50%] p=0,3134	1,25 [0,89; 1,76] p=0,2058
>65 kg bis 85 kg	93/95 (97,9%)	0,13 [0,07; 0,26]	69/71 (97,2%)	0,30 [0,16; 0,46]	1,35 [0,18; 9,81] p=0,7681	1,01 [0,96; 1,06] p=0,7721	0,70% [-4,10%; 5,50%] p=0,7719	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3322
>85 kg	35/36 (97,2%)	0,07 [0,03; 0,13]	44/45 (97,8%)	0,07 [0,03; 0,16]	0,80 [0,05; 13,18] p=0,8736	0,99 [0,93; 1,07] p=0,8744	-0,60% [-7,40%; 6,30%] p=0,8743	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7367
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6934								
<60 ml/min	66/67 (98,5%)	0,10 [0,07; 0,16]	60/61 (98,4%)	0,20 [0,07; 0,30]	1,10 [0,07; 17,98] p=0,9469	1,00 [0,96; 1,05] p=0,9468	0,10% [-4,20%; 4,50%] p=0,9468	1,16 [0,82; 1,65] p=0,4049

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	123/126 (97,6%)	0,10 [0,07; 0,13]	125/127 (98,4%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,66 [0,11; 3,99] p=0,6457	0,99 [0,96; 1,03] p=0,6455	-0,80% [-4,20%; 2,60%] p=0,6452	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5966
Jegliche UE, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9408								
ja	138/140 (98,6%)	0,08 [0,07; 0,13]	132/133 (99,2%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,52 [0,05; 5,83] p=0,5926	0,99 [0,97; 1,02] p=0,5891	-0,70% [-3,10%; 1,80%] p=0,5888	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4212
nein	51/53 (96,2%)	0,16 [0,07; 0,26]	53/55 (96,4%)	0,20 [0,07; 0,30]	0,96 [0,13; 7,09] p=0,9700	1,00 [0,93; 1,07] p=0,9699	-0,10% [-7,30%; 7,00%] p=0,9699	1,08 [0,73; 1,58] p=0,7026
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	119/193 (61,7%)	3,61 [2,40; 4,86]	114/188 (60,6%)	3,48 [2,53; 4,40]	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7487	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7499	1,60% [-8,00%; 11,10%] p=0,7492	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9093
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0593								
männlich	72/106 (67,9%)	2,53 [1,91; 3,78]	68/115 (59,1%)	3,71 [2,79; 5,13]	1,46 [0,84; 2,54] p=0,1763	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1753	8,80% [-3,80%; 21,40%] p=0,1726	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2177
weiblich	47/87 (54,0%)	5,09 [2,76; NA]	46/73 (63,0%)	3,02 [1,87; 4,47]	0,69 [0,36; 1,30] p=0,2524	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2489	-9,00% [-24,20%; 6,30%] p=0,2476	0,73 [0,48; 1,10] p=0,1363
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7281								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	58/106 (54,7%)	5,31 [3,25; NA]	47/92 (51,1%)	4,73 [3,29; NA]	1,16 [0,66; 2,02] p=0,6106	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6110	3,60% [-10,30%; 17,60%] p=0,6096	1,03 [0,70; 1,53] p=0,8617
>=65 Jahre	61/87 (70,1%)	2,33 [1,38; 3,75]	67/96 (69,8%)	2,37 [1,45; 3,48]	1,01 [0,54; 1,91] p=0,9621	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9620	0,30% [-13,00%; 13,60%] p=0,9620	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9284
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1041								
weiß	88/149 (59,1%)	4,07 [2,53; 6,50]	79/139 (56,8%)	3,88 [2,79; 5,39]	1,10 [0,69; 1,75] p=0,7026	1,04 [0,85; 1,27] p=0,7025	2,20% [-9,20%; 13,60%] p=0,7021	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8841
asiatisch	20/30 (66,7%)	3,29 [1,18; 8,38]	27/34 (79,4%)	1,33 [0,49; 4,40]	0,52 [0,17; 1,60] p=0,2530	0,84 [0,62; 1,14] p=0,2617	-12,70% [-34,40%; 8,90%] p=0,2488	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1249
andere	11/14 (78,6%)	1,40 [0,26; 3,75]	8/15 (53,3%)	3,29 [0,69; NA]	3,21 [0,63; 16,38] p=0,1603	1,47 [0,85; 2,54] p=0,1648	25,20% [-7,90%; 58,40%] p=0,1357	2,11 [0,84; 5,30] p=0,1136
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1746								
<=65 kg	32/62 (51,6%)	6,74 [1,91; NA]	45/72 (62,5%)	2,37 [1,48; 4,96]	0,64 [0,32; 1,28] p=0,2054	0,83 [0,61; 1,11] p=0,2114	-10,90% [-27,60%; 5,80%] p=0,2021	0,73 [0,46; 1,15] p=0,1732
>65 kg bis 85 kg	62/95 (65,3%)	3,25 [1,97; 4,93]	42/71 (59,2%)	4,14 [2,79; NA]	1,30 [0,69; 2,45] p=0,4223	1,10 [0,87; 1,41] p=0,4273	6,10% [-8,80%; 21,00%] p=0,4221	1,16 [0,78; 1,72] p=0,4606

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	25/36 (69,4%)	2,61 [0,99; 4,73]	27/45 (60,0%)	3,81 [2,04; NA]	1,51 [0,60; 3,83] p=0,3813	1,16 [0,84; 1,60] p=0,3740	9,40% [-11,30%; 30,20%] p=0,3727	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5918
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9150								
<60 ml/min	46/67 (68,7%)	1,41 [0,89; 3,88]	42/61 (68,9%)	1,87 [1,08; 2,99]	0,99 [0,47; 2,09] p=0,9810	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9810	-0,20% [-16,30%; 15,90%] p=0,9810	0,98 [0,64; 1,49] p=0,9155
>=60 ml/min	73/126 (57,9%)	4,43 [3,25; 16,56]	72/127 (56,7%)	4,17 [3,29; 5,39]	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8418	1,02 [0,83; 1,26] p=0,8415	1,20% [-10,90%; 13,40%] p=0,8415	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8410
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9486								
ja	93/140 (66,4%)	2,65 [1,87; 4,17]	87/133 (65,4%)	2,89 [1,87; 3,81]	1,05 [0,63; 1,73] p=0,8599	1,02 [0,86; 1,21] p=0,8597	1,00% [-10,20%; 12,30%] p=0,8596	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9686
nein	26/53 (49,1%)	8,38 [3,45; NA]	27/55 (49,1%)	NA [2,83; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9972	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9972	0,00% [-18,90%; 18,80%] p=0,9972	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6820
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	83/193 (43,0%)	NA [11,96; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,90; 2,13] p=0,1355	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1410	7,20% [-2,30%; 16,60%] p=0,1361	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9428
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3876								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	47/106 (44,3%)	NA [5,68; NA]	39/115 (33,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,90; 2,67] p=0,1130	1,31 [0,94; 1,82] p=0,1141	10,40% [-2,40%; 23,20%] p=0,1109	1,19 [0,77; 1,83] p=0,4446
weiblich	36/87 (41,4%)	NA [9,04; NA]	29/73 (39,7%)	NA [5,03; NA]	1,07 [0,57; 2,02] p=0,8326	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8323	1,70% [-13,60%; 16,90%] p=0,8319	0,85 [0,51; 1,41] p=0,5267
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1671								
<65 Jahre	39/106 (36,8%)	NA [13,63; NA]	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,00; 3,44] p=0,0508	1,54 [0,99; 2,39] p=0,0559	12,90% [0,20%; 25,50%] p=0,0461	1,39 [0,82; 2,38] p=0,2247
>=65 Jahre	44/87 (50,6%)	11,96 [3,78; NA]	46/96 (47,9%)	NA [2,53; NA]	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7202	1,05 [0,79; 1,42] p=0,7192	2,70% [-11,80%; 17,20%] p=0,7194	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5184
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2889								
weiß	64/149 (43,0%)	NA [11,96; NA]	48/139 (34,5%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,89; 2,30] p=0,1437	1,24 [0,93; 1,67] p=0,1462	8,40% [-2,80%; 19,60%] p=0,1409	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7839
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [3,25; NA]	15/34 (44,1%)	NA [1,38; NA]	0,73 [0,27; 2,00] p=0,5479	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5480	-7,50% [-31,40%; 16,50%] p=0,5428	0,68 [0,30; 1,51] p=0,3400
andere	8/14 (57,1%)	3,71 [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	2,67 [0,59; 12,04] p=0,2055	1,71 [0,73; 4,00] p=0,2125	23,80% [-11,40%; 59,00%] p=0,1853	2,00 [0,65; 6,13] p=0,2255
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2342								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg	25/62 (40,3%)	NA [8,21; NA]	31/72 (43,1%)	NA [2,33; NA]	0,89 [0,45; 1,78] p=0,7500	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7497	-2,70% [-19,50%; 14,00%] p=0,7488	0,76 [0,44; 1,32] p=0,3320
>65 kg bis 85 kg	44/95 (46,3%)	14,26 [5,49; NA]	22/71 (31,0%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,01; 3,66] p=0,0465	1,50 [0,99; 2,25] p=0,0541	15,30% [0,60%; 30,00%] p=0,0410	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2781
>85 kg	14/36 (38,9%)	NA [4,83; NA]	15/45 (33,3%)	NA [5,58; NA]	1,27 [0,51; 3,17] p=0,6065	1,17 [0,65; 2,09] p=0,6035	5,60% [-15,50%; 26,60%] p=0,6050	1,08 [0,52; 2,25] p=0,8262
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7614								
<60 ml/min	36/67 (53,7%)	8,21 [1,97; NA]	29/61 (47,5%)	NA [2,00; NA]	1,28 [0,64; 2,57] p=0,4858	1,13 [0,80; 1,59] p=0,4865	6,20% [-11,10%; 23,50%] p=0,4833	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9441
>=60 ml/min	47/126 (37,3%)	NA [13,63; NA]	39/127 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,80; 2,26] p=0,2693	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2701	6,60% [-5,10%; 18,20%] p=0,2672	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8786
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8432								
ja	70/140 (50,0%)	12,35 [4,83; NA]	57/133 (42,9%)	NA [4,73; NA]	1,33 [0,83; 2,15] p=0,2378	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2394	7,10% [-4,70%; 18,90%] p=0,2356	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9448
nein	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,52; 3,23] p=0,5733	1,23 [0,60; 2,49] p=0,5725	4,50% [-11,20%; 20,20%] p=0,5714	0,95 [0,40; 2,22] p=0,9012
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Gesamt								
Gesamt	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,59; 2,28] p=0,6691	1,14 [0,62; 2,12] p=0,6705	1,30% [-4,70%; 7,30%] p=0,6699	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3717								
männlich	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,37; 2,16] p=0,8044	0,90 [0,41; 2,00] p=0,8041	-1,00% [-8,90%; 6,90%] p=0,8035	0,77 [0,32; 1,83] p=0,5526
weiblich	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,57; 5,42] p=0,3169	1,68 [0,60; 4,69] p=0,3234	4,60% [-4,20%; 13,50%] p=0,3041	1,62 [0,55; 4,73] p=0,3803
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8333								
<65 Jahre	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,46; 3,47] p=0,6483	1,24 [0,49; 3,13] p=0,6485	1,80% [-5,90%; 9,60%] p=0,6451	1,17 [0,45; 3,08] p=0,7463
>=65 Jahre	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,44; 2,83] p=0,8160	1,10 [0,48; 2,52] p=0,8156	1,10% [-8,00%; 10,10%] p=0,8159	0,96 [0,39; 2,37] p=0,9341
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6706								
weiß	15/149 (10,1%)	NA [NA; NA]	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,53; 2,63] p=0,6771	1,17 [0,57; 2,40] p=0,6770	1,40% [-5,30%; 8,20%] p=0,6757	1,09 [0,51; 2,33] p=0,8226

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,17; 4,07] p=0,8228	0,85 [0,21; 3,50] p=0,8218	-1,80% [-17,00%; 13,50%] p=0,8206	0,52 [0,09; 2,82] p=0,4457
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,56; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,19; 29,04] p=0,5083	2,14 [0,22; 21,10] p=0,5137	7,60% [-14,60%; 29,90%] p=0,5022	2,90 [0,26; 32,14] p=0,3845
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9939								
<=65 kg	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,36; 3,86] p=0,7866	1,16 [0,40; 3,42] p=0,7860	1,30% [-8,40%; 11,10%] p=0,7868	1,10 [0,36; 3,43] p=0,8630
>65 kg bis 85 kg	10/95 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,39; 2,98] p=0,8888	1,07 [0,43; 2,67] p=0,8885	0,70% [-8,60%; 9,90%] p=0,8880	0,95 [0,35; 2,56] p=0,9224
>85 kg	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,30; 5,52] p=0,7406	1,25 [0,34; 4,66] p=0,7394	2,20% [-11,00%; 15,40%] p=0,7416	1,11 [0,28; 4,46] p=0,8803
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1061								
<60 ml/min	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,14; 1,76] p=0,2689	0,52 [0,16; 1,69] p=0,2771	-5,50% [-15,30%; 4,30%] p=0,2712	0,49 [0,14; 1,68] p=0,2557
>=60 ml/min	16/126 (12,7%)	NA [NA; NA]	10/127 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,74; 3,91] p=0,2073	1,61 [0,76; 3,42] p=0,2121	4,80% [-2,60%; 12,30%] p=0,2053	1,46 [0,65; 3,24] p=0,3583
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3982								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	16/140 (11,4%)	NA [NA; NA]	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,64; 3,21] p=0,3832	1,38 [0,67; 2,87] p=0,3853	3,20% [-3,90%; 10,20%] p=0,3799	1,30 [0,60; 2,81] p=0,5015
nein	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,51] p=0,5487	0,69 [0,21; 2,31] p=0,5499	-3,40% [-14,20%; 7,50%] p=0,5449	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3251
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,36; 2,70] p=0,9832	0,99 [0,37; 2,62] p=0,9832	0,00% [-4,10%; 4,00%] p=0,9831	0,84 [0,30; 2,31] p=0,7333
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7950								
männlich	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,34; 3,49] p=0,8848	1,08 [0,36; 3,26] p=0,8846	0,40% [-5,50%; 6,40%] p=0,8847	0,86 [0,26; 2,83] p=0,8077
weiblich	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	2/73 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,12; 6,08] p=0,8592	0,84 [0,12; 5,81] p=0,8590	-0,40% [-5,30%; 4,50%] p=0,8598	0,80 [0,11; 5,67] p=0,8214
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4541								
<65 Jahre	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,09; 3,49] p=0,5398	0,58 [0,10; 3,39] p=0,5440	-1,40% [-5,80%; 3,10%] p=0,5458	0,55 [0,09; 3,29] p=0,5115

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/96 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,40; 4,58] p=0,6323	1,32 [0,42; 4,18] p=0,6325	1,70% [-5,20%; 8,60%] p=0,6333	1,06 [0,31; 3,67] p=0,9236
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9688								
weiß	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,29] p=0,9111	0,93 [0,28; 3,15] p=0,9110	-0,20% [-4,50%; 4,00%] p=0,9111	0,88 [0,25; 3,04] p=0,8373
asiatisch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,15; 8,65] p=0,8979	1,13 [0,17; 7,56] p=0,8971	0,93 [0,28; 3,15] p=0,9110	-0,20% [-4,50%; 4,00%] p=0,9111
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,06; 19,05] p=0,9604	1,07 [0,07; 15,54] p=0,9597	0,50% [-18,00%; 19,00%] p=0,9597	1,34 [0,08; 21,52] p=0,8346
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2123								
<60 ml/min	1/67 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,03; 2,89] p=0,2678	0,30 [0,03; 2,84] p=0,2960	-3,40% [-9,60%; 2,70%] p=0,2753	0,28 [0,03; 2,65] p=0,2645
>=60 ml/min	7/126 (5,6%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,44; 4,65] p=0,5456	1,41 [0,46; 4,33] p=0,5470	1,60% [-3,60%; 6,90%] p=0,5448	1,17 [0,36; 3,85] p=0,7912

Signifikante SOC und PT - Jegliche UE

Anhang 4-I Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE – Signifikante SOC und PT*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
PT Tremor (Jegliche UE)								
PT Tremor (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,40 [1,16; 25,22] p=0,0178	5,12 [1,13; 23,16] p=0,0341	4,30% [0,80%; 7,70%] p=0,0162	4,86 [1,06; 22,24] p=0,0414
PT Tremor (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	9/149 (6,0%)	NA [NA; NA]	1/139 (0,7%)	NA [NA; NA]	8,87 [1,11; 70,96] p=0,0139	8,40 [1,08; 65,42] p=0,0422	5,30% [1,20%; 9,40%] p=0,0105	8,28 [1,05; 65,39] p=0,0449
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-8,60%; 2,70%] p=0,3101	NA [NA; NA] p=0,9975
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (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
PT Husten mit Auswurf (Jegliche UE)								
PT Husten mit Auswurf (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	13,34 [1,71; 103,90] p=0,0020	11,57 [1,54; 86,89] p=0,0173	5,70% [2,10%; 9,20%] p=0,0017	8,64 [1,09; 68,30] p=0,0409

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PT Husten mit Auswurf (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	10/149 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [2,70%; 10,70%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,07; 19,02] p=0,9289	1,13 [0,07; 17,34] p=0,9283	0,40% [-8,20%; 9,00%] p=0,9286	1,02 [0,06; 16,39] p=0,9882
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (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
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE)								
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/193 (44,6%)	14,85 [6,64; NA]	42/188 (22,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,76; 4,30] p<0,0001	1,98 [1,45; 2,69] p<0,0001	22,00% [12,80%; 31,30%] p<0,0001	1,99 [1,37; 2,91] p=0,0003
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1927								
männlich	47/106 (44,3%)	NA [4,67; NA]	21/115 (18,3%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,94; 6,55] p<0,0001	2,43 [1,56; 3,78] p<0,0001	26,10% [14,30%; 37,90%] p<0,0001	2,48 [1,47; 4,18] p=0,0007
weiblich	39/87 (44,8%)	14,85 [4,34; NA]	21/73 (28,8%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,04; 3,89] p=0,0372	1,56 [1,01; 2,40] p=0,0430	16,10% [1,30%; 30,80%] p=0,0326	1,49 [0,86; 2,56] p=0,1521

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2918								
<65 Jahre	47/106 (44,3%)	NA [4,21; NA]	25/92 (27,2%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,17; 3,88] p=0,0125	1,63 [1,10; 2,43] p=0,0156	17,20% [4,00%; 30,30%] p=0,0103	1,72 [1,05; 2,81] p=0,0303
>=65 Jahre	39/87 (44,8%)	10,64 [4,67; NA]	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,93; 7,40] p<0,0001	2,53 [1,55; 4,13] p=0,0002	27,10% [14,20%; 40,10%] p<0,0001	2,35 [1,31; 4,22] p=0,0041
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8353								
weiß	69/149 (46,3%)	14,85 [5,03; NA]	33/139 (23,7%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,67; 4,60] p<0,0001	1,95 [1,38; 2,75] p=0,0001	22,60% [11,90%; 33,30%] p<0,0001	2,01 [1,32; 3,06] p=0,0012
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [3,38; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,85; 7,78] p=0,0924	1,94 [0,88; 4,29] p=0,1004	19,40% [-2,80%; 41,60%] p=0,0863	1,62 [0,62; 4,23] p=0,3280
andere	5/14 (35,7%)	NA [1,51; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,61 [0,57; 22,90] p=0,1667	2,68 [0,62; 11,64] p=0,1887	22,40% [-8,00%; 52,80%] p=0,1494	2,93 [0,53; 16,05] p=0,2159

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2677								
<=65 kg	25/62 (40,3%)	NA [4,34; NA]	18/72 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,97; 4,23] p=0,0591	1,61 [0,98; 2,66] p=0,0619	15,30% [-0,50%; 31,10%] p=0,0571	1,54 [0,83; 2,85] p=0,1703
>65 kg bis 85 kg	44/95 (46,3%)	8,08 [4,67; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	4,71 [2,20; 10,05] p<0,0001	2,99 [1,67; 5,37] p=0,0002	30,80% [17,70%; 43,90%] p<0,0001	2,92 [1,49; 5,71] p=0,0018
>85 kg	17/36 (47,2%)	NA [1,61; NA]	13/45 (28,9%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,88; 5,52] p=0,0915	1,64 [0,92; 2,90] p=0,0933	18,30% [-2,70%; 39,30%] p=0,0872	1,94 [0,94; 4,00] p=0,0746
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3573								
<60 ml/min	33/67 (49,3%)	8,08 [3,02; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	3,96 [1,79; 8,75] p=0,0005	2,50 [1,43; 4,39] p=0,0014	29,60% [14,00%; 45,20%] p=0,0002	2,52 [1,29; 4,94] p=0,0070
>=60 ml/min	53/126 (42,1%)	NA [6,70; NA]	30/127 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,37; 4,03] p=0,0018	1,78 [1,23; 2,59] p=0,0025	18,40% [7,10%; 29,80%] p=0,0015	1,76 [1,11; 2,77] p=0,0154
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6177								
ja	61/140 (43,6%)	14,85 [5,55; NA]	27/133 (20,3%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,77; 5,20] p<0,0001	2,15 [1,46; 3,16] p=0,0001	23,30% [12,60%; 34,00%] p<0,0001	2,16 [1,36; 3,42] p=0,0011
nein	25/53 (47,2%)	8,31 [3,38; NA]	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,07; 5,31] p=0,0331	1,73 [1,03; 2,90] p=0,0379	19,90% [2,00%; 37,80%] p=0,0290	1,65 [0,85; 3,18] p=0,1355

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)								
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	83/193 (43,0%)	NA [7,39; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,31; 3,12] p=0,0013	1,57 [1,19; 2,08] p=0,0017	15,70% [6,30%; 25,10%] p=0,0011	1,53 [1,07; 2,18] p=0,0183
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6818								
männlich	38/106 (35,8%)	NA [10,51; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,97; 3,11] p=0,0626	1,47 [0,98; 2,22] p=0,0648	11,50% [-0,50%; 23,50%] p=0,0611	1,41 [0,86; 2,31] p=0,1779
weiblich	45/87 (51,7%)	7,39 [3,71; NA]	24/73 (32,9%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,15; 4,17] p=0,0168	1,57 [1,07; 2,31] p=0,0212	18,80% [3,80%; 33,90%] p=0,0141	1,57 [0,94; 2,60] p=0,0816
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9996								
<65 Jahre	47/106 (44,3%)	NA [6,24; NA]	26/92 (28,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,12; 3,66] p=0,0196	1,57 [1,06; 2,31] p=0,0233	16,10% [2,90%; 29,30%] p=0,0169	1,45 [0,89; 2,37] p=0,1378
>=65 Jahre	36/87 (41,4%)	NA [4,73; NA]	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,02; 3,53] p=0,0419	1,53 [1,01; 2,31] p=0,0441	14,30% [0,70%; 27,90%] p=0,0400	1,58 [0,95; 2,62] p=0,0797

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5371								
weiß	73/149 (49,0%)	8,35 [4,43; NA]	43/139 (30,9%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,32; 3,47] p=0,0018	1,58 [1,18; 2,13] p=0,0025	18,10% [6,90%; 29,20%] p=0,0014	1,51 [1,03; 2,22] p=0,0360
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,22; 3,68] p=0,8757	0,91 [0,27; 3,07] p=0,8749	-1,40% [-18,40%; 15,60%] p=0,8744	0,89 [0,24; 3,32] p=0,8629
andere	6/14 (42,9%)	NA [0,30; NA]	4/15 (26,7%)	NA [3,25; NA]	2,06 [0,43; 9,80] p=0,3678	1,61 [0,57; 4,52] p=0,3687	16,20% [-18,10%; 50,40%] p=0,3541	2,32 [0,65; 8,30] p=0,1967
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0977								
<=65 kg	24/62 (38,7%)	NA [7,39; NA]	20/72 (27,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,80; 3,39] p=0,1807	1,39 [0,86; 2,27] p=0,1814	10,90% [-5,00%; 26,90%] p=0,1788	1,13 [0,60; 2,09] p=0,7095
>65 kg bis 85 kg	42/95 (44,2%)	NA [3,71; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,71; 7,30] p=0,0005	2,42 [1,41; 4,15] p=0,0014	25,90% [12,50%; 39,30%] p=0,0002	2,65 [1,42; 4,96] p=0,0023
>85 kg	17/36 (47,2%)	8,54 [2,33; NA]	19/45 (42,2%)	NA [3,25; NA]	1,22 [0,51; 2,96] p=0,6547	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6517	5,00% [-16,80%; 26,80%] p=0,6527	1,04 [0,54; 2,03] p=0,9049

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0762								
<60 ml/min	27/67 (40,3%)	NA [5,49; NA]	22/61 (36,1%)	NA [4,86; NA]	1,20 [0,58; 2,45] p=0,6240	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6237	4,20% [-12,60%; 21,10%] p=0,6220	0,98 [0,55; 1,74] p=0,9449
>=60 ml/min	56/126 (44,4%)	NA [4,73; NA]	30/127 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,51; 4,44] p=0,0005	1,88 [1,30; 2,72] p=0,0008	20,80% [9,40%; 32,20%] p=0,0003	1,89 [1,21; 2,97] p=0,0056
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9348								
ja	60/140 (42,9%)	NA [6,47; NA]	36/133 (27,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,22; 3,36] p=0,0064	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0077	15,80% [4,60%; 26,90%] p=0,0055	1,45 [0,95; 2,20] p=0,0879
nein	23/53 (43,4%)	NA [2,79; NA]	16/55 (29,1%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,84; 4,14] p=0,1235	1,49 [0,89; 2,50] p=0,1277	14,30% [-3,60%; 32,30%] p=0,1182	1,67 [0,88; 3,19] p=0,1171

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Signifikante SOC und PT - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE >=3)Anhang 4-I Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE >=3)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad >=3))								
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,07] p=0,0511	0,30 [0,08; 1,08] p=0,0657	-3,60% [-7,30%; 0,00%] p=0,0486	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0495
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9932								
ja	3/140 (2,1%)	NA [NA; NA]	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,14] p=0,0630	0,32 [0,09; 1,15] p=0,0794	-4,60% [-9,50%; 0,30%] p=0,0642	0,29 [0,08; 1,07] p=0,0631
nein	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9975

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen

Anhang 4-I Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,20% [3,50%; 10,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9998								
<65 Jahre	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [4,60%; 16,20%] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
>=65 Jahre	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/96 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-0,40%; 7,30%] p=0,0779	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	10/149 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [2,70%; 10,70%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (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 - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
ja	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [2,90%; 11,40%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
nein	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [0,40%; 14,70%] p=0,0375	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der InjektionsstelleAnhang 4-I Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00% [6,60%; 15,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9999								
männlich	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,30% [6,00%; 18,50%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
weiblich	8/87 (9,2%)	NA [NA; NA]	0/73 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,20% [3,10%; 15,30%] p=0,0030	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<65 Jahre	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [4,60%; 16,20%] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
>=65 Jahre	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/96 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [4,80%; 18,20%] p=0,0008	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	19/149 (12,8%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,80% [7,40%; 18,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-3,10%; 9,80%] p=0,3091	NA [NA; NA] NA
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (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 - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
<=65 kg	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-1,20%; 7,60%] p=0,1505	NA [NA; NA] NA
>65 kg bis 85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,70% [7,60%; 21,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,90% [2,60%; 25,20%] p=0,0160	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9998								
<60 ml/min	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [0,30%; 11,60%] p=0,0392	NA [NA; NA] NA
>=60 ml/min	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	0/127 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,50% [7,50%; 19,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9998								
ja	12/140 (8,6%)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [3,90%; 13,20%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
nein	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,00% [6,90%; 27,10%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT NeutropenieAnhang 4-I Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4156								
männlich	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,67; 10,48] p=0,1544	2,53 [0,67; 9,54] p=0,1700	4,00% [-1,60%; 9,50%] p=0,1585	2,52 [0,65; 9,75] p=0,1801
weiblich	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	9/73 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,55; 3,36] p=0,5005	1,30 [0,60; 2,84] p=0,5019	3,80% [-7,00%; 14,60%] p=0,4944	1,21 [0,52; 2,82] p=0,6653
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3189								
<65 Jahre	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,39; 3,51] p=0,7795	1,16 [0,42; 3,21] p=0,7792	1,00% [-6,10%; 8,10%] p=0,7778	1,03 [0,34; 3,06] p=0,9602
>=65 Jahre	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,95; 7,27] p=0,0549	2,39 [0,95; 6,02] p=0,0641	8,70% [-0,20%; 17,60%] p=0,0561	2,38 [0,91; 6,27] p=0,0784

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2668								
weiß	15/149 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,06; 8,49] p=0,0312	2,80 [1,04; 7,50] p=0,0407	6,50% [0,70%; 12,20%] p=0,0271	2,83 [1,03; 7,79] p=0,0440
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,36; 6,19] p=0,5765	1,42 [0,42; 4,80] p=0,5757	4,90% [-12,30%; 22,10%] p=0,5760	1,05 [0,26; 4,20] p=0,9461
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/15 (20,0%)	NA [4,17; NA]	0,31 [0,03; 3,38] p=0,3242	0,36 [0,04; 3,04] p=0,3463	-12,90% [-37,20%; 11,50%] p=0,3002	0,40 [0,04; 3,82] p=0,4228
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9081								
<=65 kg	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,93; 7,52] p=0,0631	2,32 [0,93; 5,82] p=0,0724	11,00% [-0,70%; 22,70%] p=0,0654	2,13 [0,79; 5,76] p=0,1360
>65 kg bis 85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,61 [0,76; 17,26] p=0,0890	3,36 [0,75; 15,09] p=0,1132	6,70% [-0,40%; 13,70%] p=0,0636	3,44 [0,74; 15,91] p=0,1143
>85 kg	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,90% [-17,20%; -0,60%] p=0,0361	NA [NA; NA] p=0,9950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1597								
<60 ml/min	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,01; 14,34] p=0,0381	3,34 [0,98; 11,40] p=0,0545	11,50% [1,10%; 21,90%] p=0,0302	3,09 [0,85; 11,24] p=0,0864
>=60 ml/min	10/126 (7,9%)	NA [NA; NA]	9/127 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,44; 2,88] p=0,7980	1,12 [0,47; 2,66] p=0,7977	0,80% [-5,60%; 7,30%] p=0,7976	1,10 [0,45; 2,71] p=0,8354
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5572								
ja	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,85; 5,48] p=0,0988	2,04 [0,86; 4,84] p=0,1073	5,50% [-0,90%; 11,80%] p=0,0938	2,01 [0,82; 4,92] p=0,1284
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,36; 4,46] p=0,7030	1,25 [0,40; 3,84] p=0,7024	2,20% [-9,20%; 13,70%] p=0,7020	1,08 [0,31; 3,75] p=0,8971
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5547								
<65 Jahre	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,57 [0,39; 32,51] p=0,2306	3,47 [0,40; 30,51] p=0,2617	2,70% [-1,50%; 6,90%] p=0,2100	2,57 [0,27; 24,75] p=0,4131
>=65 Jahre	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/96 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,46; 6,25] p=0,4184	1,66 [0,48; 5,67] p=0,4225	2,70% [-3,90%; 9,40%] p=0,4216	1,61 [0,46; 5,72] p=0,4582
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4788								
ja	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,68; 10,12] p=0,1471	2,53 [0,69; 9,35] p=0,1629	3,50% [-1,10%; 8,10%] p=0,1405	2,46 [0,65; 9,28] p=0,1835
nein	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,14; 7,66] p=0,9700	1,04 [0,15; 7,10] p=0,9699	0,10% [-7,00%; 7,30%] p=0,9699	0,52 [0,05; 5,77] p=0,5964

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT AnämieAnhang 4-I Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Anämie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/193 (24,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8193	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8188	1,00% [-7,30%; 9,20%] p=0,8185	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3318								
männlich	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	22/115 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,68; 2,49] p=0,4199	1,23 [0,74; 2,05] p=0,4198	4,50% [-6,40%; 15,30%] p=0,4196	1,13 [0,63; 2,02] p=0,6760
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	22/73 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,39; 1,57] p=0,4952	0,84 [0,51; 1,39] p=0,4937	-4,80% [-18,80%; 9,10%] p=0,4952	0,80 [0,44; 1,44] p=0,4536
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6390								
<65 Jahre	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,42; 1,97] p=0,8157	0,93 [0,48; 1,77] p=0,8152	-1,20% [-11,40%; 9,00%] p=0,8156	0,92 [0,45; 1,85] p=0,8094
>=65 Jahre	31/87 (35,6%)	NA [7,39; NA]	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,69; 2,37] p=0,4363	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4354	5,40% [-8,20%; 19,00%] p=0,4352	1,08 [0,65; 1,80] p=0,7649

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8239								
weiß	35/149 (23,5%)	NA [NA; NA]	31/139 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,62; 1,85] p=0,8109	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8107	1,20% [-8,50%; 10,90%] p=0,8105	0,98 [0,60; 1,60] p=0,9412
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,28; 3,27] p=0,9538	0,97 [0,37; 2,57] p=0,9535	-0,60% [-20,30%; 19,20%] p=0,9534	0,84 [0,28; 2,52] p=0,7624
andere	6/14 (42,9%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,41; NA]	1,13 [0,26; 4,94] p=0,8781	1,07 [0,45; 2,55] p=0,8759	2,90% [-33,00%; 38,70%] p=0,8759	1,39 [0,44; 4,35] p=0,5748
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2254								
<=65 kg	20/62 (32,3%)	NA [NA; NA]	22/72 (30,6%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,52; 2,25] p=0,8329	1,06 [0,64; 1,74] p=0,8321	1,70% [-14,10%; 17,50%] p=0,8324	1,01 [0,55; 1,84] p=0,9856
>65 kg bis 85 kg	21/95 (22,1%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,76; 3,95] p=0,1909	1,57 [0,79; 3,12] p=0,1987	8,00% [-3,60%; 19,60%] p=0,1762	1,52 [0,71; 3,25] p=0,2777
>85 kg	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,18; 1,65] p=0,2850	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2933	-10,00% [-27,80%; 7,80%] p=0,2696	0,53 [0,20; 1,42] p=0,2082

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Anämie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9894								
<60 ml/min	27/67 (40,3%)	NA [3,22; NA]	24/61 (39,3%)	NA [2,69; NA]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9126	1,02 [0,67; 1,57] p=0,9123	1,00% [-16,00%; 17,90%] p=0,9123	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7931
>=60 ml/min	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]	20/127 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,51; 1,98] p=0,9783	1,01 [0,57; 1,78] p=0,9783	0,10% [-8,90%; 9,10%] p=0,9783	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9140
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3427								
ja	37/140 (26,4%)	NA [NA; NA]	30/133 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,71; 2,15] p=0,4582	1,17 [0,77; 1,78] p=0,4586	3,90% [-6,30%; 14,10%] p=0,4563	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7356
nein	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,27; 1,70] p=0,4126	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4140	-6,60% [-22,20%; 9,00%] p=0,4080	0,72 [0,32; 1,62] p=0,4275
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7307	0,85 [0,34; 2,13] p=0,7272	-0,70% [-4,80%; 3,30%] p=0,7259	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6727
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1489								
männlich	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,40; 12,35] p=0,3536	2,17 [0,41; 11,60] p=0,3652	2,00% [-2,30%; 6,40%] p=0,3586	2,07 [0,38; 11,33] p=0,4003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	7/73 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,13; 1,62] p=0,2154	0,48 [0,15; 1,57] p=0,2254	-5,00% [-13,10%; 3,10%] p=0,2249	0,47 [0,14; 1,59] p=0,2217
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2889								
<65 Jahre	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,27; 25,93] p=0,3857	2,60 [0,28; 24,60] p=0,4036	1,70% [-2,10%; 5,50%] p=0,3688	2,48 [0,26; 23,86] p=0,4328
>=65 Jahre	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,21; 2,13] p=0,4976	0,69 [0,23; 2,03] p=0,4997	-2,60% [-10,00%; 4,80%] p=0,4923	0,67 [0,22; 2,05] p=0,4812
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5133								
weiß	6/149 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,39; 5,13] p=0,5952	1,40 [0,40; 4,85] p=0,5965	1,10% [-3,10%; 5,40%] p=0,5923	1,40 [0,40; 4,96] p=0,6023
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,04; 3,62] p=0,3690	0,38 [0,04; 3,44] p=0,3878	-5,50% [-17,00%; 6,00%] p=0,3492	0,34 [0,04; 3,32] p=0,3570
andere	1/14 (7,1%)	NA [5,49; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 6,22] p=0,5909	0,54 [0,05; 5,28] p=0,5928	-6,20% [-28,10%; 15,70%] p=0,5789	0,59 [0,05; 6,54] p=0,6691
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4631								
<=65 kg	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/72 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,18; 2,30] p=0,4933	0,66 [0,20; 2,16] p=0,4960	-3,30% [-12,40%; 5,90%] p=0,4849	0,63 [0,18; 2,15] p=0,4595

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 kg bis 85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,08 [0,34; 28,14] p=0,2975	2,99 [0,34; 26,17] p=0,3225	2,80% [-2,10%; 7,70%] p=0,2605	2,97 [0,33; 26,55] p=0,3309
>85 kg	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,20% [-6,50%; 2,10%] p=0,3119	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2050								
<60 ml/min	7/67 (10,4%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,39; 4,36] p=0,6638	1,27 [0,43; 3,81] p=0,6637	2,30% [-7,80%; 12,30%] p=0,6607	1,24 [0,39; 3,91] p=0,7139
>=60 ml/min	1/126 (0,8%)	NA [NA; NA]	4/127 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,23] p=0,1791	0,25 [0,03; 2,22] p=0,2147	-2,40% [-5,80%; 1,10%] p=0,1757	0,24 [0,03; 2,16] p=0,2038
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3932								
ja	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,17; 2,26] p=0,4679	0,63 [0,18; 2,19] p=0,4713	-1,70% [-6,10%; 2,80%] p=0,4691	0,59 [0,17; 2,09] p=0,4141
nein	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,30; 6,65] p=0,6603	1,38 [0,33; 5,89] p=0,6604	2,10% [-7,20%; 11,40%] p=0,6594	1,43 [0,32; 6,37] p=0,6427

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT ThrombozytopenieAnhang 4-I Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	33/193 (17,1%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,89; 2,83] p=0,1182	1,49 [0,90; 2,46] p=0,1232	5,60% [-1,40%; 12,70%] p=0,1174	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8986								
männlich	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,80; 3,39] p=0,1744	1,52 [0,83; 2,79] p=0,1777	6,80% [-3,00%; 16,50%] p=0,1746	1,56 [0,81; 3,04] p=0,1863
weiblich	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/73 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,56; 4,06] p=0,4144	1,44 [0,60; 3,46] p=0,4174	4,20% [-5,70%; 14,10%] p=0,4055	1,33 [0,52; 3,43] p=0,5561
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5048								
<65 Jahre	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,52; 3,17] p=0,5804	1,25 [0,56; 2,80] p=0,5809	2,50% [-6,20%; 11,20%] p=0,5765	1,21 [0,52; 2,84] p=0,6548
>=65 Jahre	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,88; 4,11] p=0,0978	1,70 [0,90; 3,20] p=0,1024	9,40% [-1,70%; 20,60%] p=0,0977	1,72 [0,85; 3,48] p=0,1336

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2323								
weiß	26/149 (17,4%)	NA [NA; NA]	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,08; 4,63] p=0,0274	2,02 [1,06; 3,85] p=0,0322	8,80% [1,10%; 16,50%] p=0,0244	1,97 [0,99; 3,91] p=0,0543
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,15; 2,27] p=0,4463	0,65 [0,21; 2,00] p=0,4495	-7,30% [-25,50%; 11,00%] p=0,4356	0,60 [0,18; 2,06] p=0,4199
andere	3/14 (21,4%)	NA [2,33; NA]	3/15 (20,0%)	NA [3,75; NA]	1,09 [0,18; 6,58] p=0,9257	1,07 [0,26; 4,46] p=0,9244	1,40% [-28,10%; 31,00%] p=0,9244	1,49 [0,30; 7,42] p=0,6267
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4479								
<=65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	7/72 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,92; 6,64] p=0,0696	2,16 [0,92; 5,07] p=0,0777	11,20% [-1,00%; 23,50%] p=0,0714	2,19 [0,88; 5,50] p=0,0940
>65 kg bis 85 kg	15/95 (15,8%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,59; 3,70] p=0,4055	1,40 [0,63; 3,12] p=0,4091	4,50% [-5,90%; 14,90%] p=0,3934	1,38 [0,58; 3,29] p=0,4684
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,25; 3,03] p=0,8348	0,89 [0,31; 2,58] p=0,8341	-1,70% [-17,20%; 13,80%] p=0,8329	0,80 [0,25; 2,53] p=0,7046

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0788								
<60 ml/min	16/67 (23,9%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,51 [1,20; 10,28] p=0,0171	2,91 [1,14; 7,48] p=0,0261	15,70% [3,40%; 28,00%] p=0,0125	3,02 [1,11; 8,26] p=0,0308
>=60 ml/min	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,08] p=0,9803	1,01 [0,54; 1,88] p=0,9802	0,10% [-8,30%; 8,50%] p=0,9802	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8635
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5730								
ja	24/140 (17,1%)	NA [NA; NA]	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,72; 2,77] p=0,3143	1,34 [0,76; 2,38] p=0,3163	4,40% [-4,10%; 12,80%] p=0,3110	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4218
nein	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,64; 6,56] p=0,2245	1,87 [0,67; 5,21] p=0,2326	7,90% [-4,80%; 20,50%] p=0,2213	1,94 [0,65; 5,80] p=0,2338

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie

Anhang 4-I Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	36/193 (18,7%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,77; 2,25] p=0,3238	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3235	3,80% [-3,70%; 11,30%] p=0,3208	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3263
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0944								
männlich	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,95; 3,82] p=0,0652	1,70 [0,96; 3,00] p=0,0692	9,70% [-0,60%; 19,90%] p=0,0647	1,80 [0,96; 3,38] p=0,0656
weiblich	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	12/73 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,30; 1,78] p=0,4969	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4966	-3,80% [-14,80%; 7,20%] p=0,4990	0,75 [0,33; 1,70] p=0,4895
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4306								
<65 Jahre	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,74; 4,17] p=0,1948	1,64 [0,77; 3,50] p=0,2013	6,30% [-3,00%; 15,50%] p=0,1853	1,70 [0,76; 3,81] p=0,1993
>=65 Jahre	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,55; 2,31] p=0,7338	1,10 [0,63; 1,94] p=0,7331	2,00% [-9,70%; 13,80%] p=0,7335	1,11 [0,59; 2,11] p=0,7367

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7791								
weiß	19/149 (12,8%)	NA [NA; NA]	14/139 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,63; 2,71] p=0,4763	1,27 [0,66; 2,43] p=0,4772	2,70% [-4,60%; 10,00%] p=0,4736	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5069
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [2,07; NA]	11/34 (32,4%)	NA [4,40; NA]	1,39 [0,50; 3,88] p=0,5279	1,24 [0,64; 2,38] p=0,5251	7,60% [-15,90%; 31,20%] p=0,5245	1,33 [0,59; 3,03] p=0,4894
andere	5/14 (35,7%)	NA [1,87; NA]	3/15 (20,0%)	NA [1,74; NA]	2,22 [0,42; 11,83] p=0,3525	1,79 [0,52; 6,12] p=0,3564	15,70% [-16,50%; 48,00%] p=0,3395	2,14 [0,51; 8,97] p=0,2989
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3518								
<=65 kg	15/62 (24,2%)	NA [NA; NA]	11/72 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,74; 4,21] p=0,1948	1,58 [0,79; 3,19] p=0,1981	8,90% [-4,60%; 22,40%] p=0,1961	1,65 [0,76; 3,60] p=0,2063
>65 kg bis 85 kg	16/95 (16,8%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,64; 3,97] p=0,3138	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3193	5,60% [-4,90%; 16,10%] p=0,2991	1,56 [0,67; 3,65] p=0,3017
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4726	0,69 [0,26; 1,89] p=0,4755	-6,10% [-22,40%; 10,10%] p=0,4612	0,65 [0,22; 1,94] p=0,4415

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0046								
<60 ml/min	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,66; 16,51] p=0,0024	4,10 [1,47; 11,44] p=0,0071	20,30% [8,00%; 32,60%] p=0,0012	4,52 [1,53; 13,35] p=0,0064
>=60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	24/127 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,37; 1,40] p=0,3252	0,76 [0,43; 1,32] p=0,3268	-4,60% [-13,80%; 4,50%] p=0,3231	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3480
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9761								
ja	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,72; 2,55] p=0,3536	1,28 [0,76; 2,17] p=0,3550	4,20% [-4,70%; 13,20%] p=0,3507	1,28 [0,72; 2,28] p=0,4049
nein	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,43; 3,39] p=0,7295	1,17 [0,49; 2,80] p=0,7286	2,40% [-11,30%; 16,20%] p=0,7284	1,25 [0,48; 3,23] p=0,6523
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0742								
männlich	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,93; 4,57] p=0,0705	1,87 [0,94; 3,75] p=0,0761	8,40% [-0,70%; 17,40%] p=0,0708	1,90 [0,90; 3,99] p=0,0906
weiblich	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/73 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,20; 1,82] p=0,3666	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3696	-4,10% [-13,00%; 4,90%] p=0,3725	0,60 [0,21; 1,73] p=0,3411
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4761								
<65 Jahre	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,61; 6,86] p=0,2416	1,95 [0,62; 6,13] p=0,2516	4,10% [-2,60%; 10,90%] p=0,2288	1,95 [0,60; 6,32] p=0,2685
>=65 Jahre	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	15/96 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,56; 2,64] p=0,6194	1,18 [0,62; 2,24] p=0,6187	2,80% [-8,10%; 13,70%] p=0,6193	1,15 [0,57; 2,33] p=0,6982
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8492								
weiß	12/149 (8,1%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,63; 4,32] p=0,3034	1,60 [0,65; 3,94] p=0,3082	3,00% [-2,70%; 8,70%] p=0,2981	1,53 [0,60; 3,90] p=0,3690
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [3,32; NA]	10/34 (29,4%)	NA [4,96; NA]	1,20 [0,42; 3,46] p=0,7375	1,13 [0,55; 2,34] p=0,7355	3,90% [-18,90%; 26,70%] p=0,7359	1,16 [0,48; 2,78] p=0,7464
andere	3/14 (21,4%)	NA [1,87; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,25; 12,60] p=0,5709	1,61 [0,31; 8,24] p=0,5693	8,10% [-19,40%; 35,60%] p=0,5644	2,06 [0,34; 12,35] p=0,4291

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7069								
<=65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,73; 4,70] p=0,1887	1,68 [0,77; 3,66] p=0,1932	8,50% [-4,20%; 21,20%] p=0,1909	1,67 [0,71; 3,91] p=0,2369
>65 kg bis 85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,38; 3,35] p=0,8206	1,12 [0,42; 3,00] p=0,8203	1,00% [-7,70%; 9,80%] p=0,8187	1,13 [0,40; 3,17] p=0,8165
>85 kg	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,46] p=0,9300	0,94 [0,22; 3,92] p=0,9296	-0,60% [-12,80%; 11,70%] p=0,9293	0,81 [0,18; 3,63] p=0,7836
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0057								
<60 ml/min	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	7,79 [1,69; 35,89] p=0,0027	6,37 [1,51; 26,91] p=0,0117	17,60% [6,90%; 28,30%] p=0,0013	6,49 [1,48; 28,57] p=0,0134
>=60 ml/min	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2388	0,65 [0,32; 1,34] p=0,2428	-4,70% [-12,40%; 3,00%] p=0,2363	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2169
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7366								
ja	19/140 (13,6%)	NA [NA; NA]	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,69; 3,07] p=0,3305	1,39 [0,71; 2,70] p=0,3329	3,80% [-3,80%; 11,40%] p=0,3270	1,33 [0,66; 2,70] p=0,4252
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,31; 3,46] p=0,9460	1,04 [0,36; 3,02] p=0,9457	0,40% [-11,40%; 12,30%] p=0,9458	1,04 [0,34; 3,24] p=0,9405

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie

Anhang 4-I Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0432								
männlich	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,61 [0,96; 22,23] p=0,0384	4,34 [0,94; 19,98] p=0,0595	5,80% [0,20%; 11,40%] p=0,0409	4,26 [0,91; 20,08] p=0,0668
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,11; 2,10] p=0,3270	0,50 [0,13; 2,04] p=0,3357	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3373	0,49 [0,12; 2,07] p=0,3347
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9945								
<=65 kg	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/72 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,72; 11,85] p=0,1191	2,71 [0,73; 10,03] p=0,1356	7,10% [-2,00%; 16,30%] p=0,1262	2,63 [0,68; 10,18] p=0,1617
>65 kg bis 85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,08 [0,34; 28,14] p=0,2975	2,99 [0,34; 26,17] p=0,3225	2,80% [-2,10%; 7,70%] p=0,2605	3,04 [0,34; 27,20] p=0,3200

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-14,00%; 0,60%] p=0,0730	NA [NA; NA] p=0,9957
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1324								
<60 ml/min	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,90 [0,69; 50,50] p=0,0701	5,46 [0,68; 44,09] p=0,1110	7,30% [-0,20%; 14,90%] p=0,0573	5,21 [0,63; 43,30] p=0,1269
>=60 ml/min	5/126 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/127 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,25; 2,80] p=0,7685	0,84 [0,26; 2,68] p=0,7684	-0,80% [-5,80%; 4,30%] p=0,7680	0,84 [0,26; 2,74] p=0,7683
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5765								
ja	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,57; 6,65] p=0,2764	1,90 [0,59; 6,16] p=0,2849	2,70% [-2,10%; 7,50%] p=0,2708	1,86 [0,56; 6,17] p=0,3122
nein	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,20; 5,40] p=0,9629	1,04 [0,22; 4,92] p=0,9628	0,20% [-8,40%; 8,90%] p=0,9628	1,05 [0,21; 5,22] p=0,9498

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen

Anhang 4-I Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	57/193 (29,5%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,59; 4,51] p=0,0002	2,17 [1,42; 3,30] p=0,0003	15,90% [7,90%; 24,00%] p=0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0186								
männlich	35/106 (33,0%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	4,66 [2,22; 9,78] p<0,0001	3,45 [1,85; 6,44] p<0,0001	23,50% [13,00%; 33,90%] p<0,0001	3,19 [1,60; 6,37] p=0,0010
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	15/73 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,62; 2,76] p=0,4802	1,23 [0,69; 2,19] p=0,4815	4,70% [-8,30%; 17,80%] p=0,4753	1,14 [0,59; 2,21] p=0,6988
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6455								
<65 Jahre	29/106 (27,4%)	NA [NA; NA]	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	3,09 [1,41; 6,76] p=0,0037	2,52 [1,30; 4,88] p=0,0063	16,50% [5,90%; 27,10%] p=0,0023	2,36 [1,14; 4,90] p=0,0209
>=65 Jahre	28/87 (32,2%)	NA [10,94; NA]	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,18; 4,78] p=0,0144	1,93 [1,12; 3,32] p=0,0172	15,50% [3,20%; 27,80%] p=0,0136	1,81 [0,96; 3,39] p=0,0646

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3685								
weiß	44/149 (29,5%)	NA [NA; NA]	22/139 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,25; 3,96] p=0,0058	1,87 [1,18; 2,95] p=0,0074	13,70% [4,20%; 23,20%] p=0,0047	1,68 [0,99; 2,83] p=0,0524
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	10,04 [1,16; 87,25] p=0,0146	7,93 [1,03; 60,83] p=0,0463	20,40% [4,20%; 36,60%] p=0,0134	7,82 [0,96; 63,63] p=0,0544
andere	6/14 (42,9%)	10,94 [1,54; NA]	3/15 (20,0%)	NA [4,63; NA]	3,00 [0,58; 15,61] p=0,1914	2,14 [0,66; 6,97] p=0,2052	22,90% [-10,00%; 55,70%] p=0,1732	2,70 [0,64; 11,46] p=0,1785
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2064								
<=65 kg	22/62 (35,5%)	NA [10,94; NA]	10/72 (13,9%)	NA [NA; NA]	3,41 [1,46; 7,95] p=0,0036	2,56 [1,31; 4,97] p=0,0058	21,60% [7,30%; 35,90%] p=0,0032	2,31 [1,08; 4,95] p=0,0307
>65 kg bis 85 kg	24/95 (25,3%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,61; 12,38] p=0,0023	3,59 [1,44; 8,94] p=0,0061	18,20% [7,60%; 28,80%] p=0,0007	3,61 [1,37; 9,54] p=0,0096
>85 kg	11/36 (30,6%)	NA [7,79; NA]	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,51; 3,63] p=0,5414	1,25 [0,61; 2,55] p=0,5388	6,10% [-13,50%; 25,70%] p=0,5411	1,04 [0,43; 2,50] p=0,9326

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SMQ Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2897								
<60 ml/min	22/67 (32,8%)	NA [10,94; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,89; 4,49] p=0,0934	1,67 [0,91; 3,08] p=0,1008	13,20% [-1,90%; 28,20%] p=0,0861	1,43 [0,70; 2,94] p=0,3257
>=60 ml/min	35/126 (27,8%)	NA [NA; NA]	14/127 (11,0%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,57; 6,12] p=0,0008	2,52 [1,43; 4,45] p=0,0014	16,80% [7,20%; 26,30%] p=0,0006	2,39 [1,27; 4,50] p=0,0067
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0922								
ja	46/140 (32,9%)	NA [NA; NA]	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,91; 6,72] p<0,0001	2,73 [1,63; 4,58] p=0,0001	20,80% [11,30%; 30,40%] p<0,0001	2,51 [1,41; 4,47] p=0,0018
nein	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,45; 3,06] p=0,7367	1,14 [0,53; 2,46] p=0,7358	2,60% [-12,40%; 17,50%] p=0,7357	1,08 [0,45; 2,60] p=0,8628

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenAnhang 4-I Tabelle 4-41: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	127/193 (65,8%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	1,68 [1,11; 2,54] p=0,0151	1,23 [1,04; 1,45] p=0,0153	12,30% [2,50%; 22,00%] p=0,0136	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4763
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0284								
männlich	68/106 (64,2%)	3,68 [2,66; 5,09]	50/115 (43,5%)	NA [3,78; NA]	2,33 [1,35; 4,00] p=0,0021	1,48 [1,15; 1,90] p=0,0025	20,70% [7,80%; 33,50%] p=0,0016	1,44 [0,99; 2,09] p=0,0532
weiblich	59/87 (67,8%)	3,09 [2,60; 4,73]	51/73 (69,9%)	2,56 [2,23; 3,25]	0,91 [0,46; 1,78] p=0,7815	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7803	-2,00% [-16,40%; 12,30%] p=0,7804	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2249
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6940								
<65 Jahre	72/106 (67,9%)	3,22 [2,66; 4,63]	49/92 (53,3%)	4,80 [2,60; NA]	1,86 [1,04; 3,31] p=0,0352	1,27 [1,01; 1,61] p=0,0398	14,70% [1,10%; 28,20%] p=0,0336	1,19 [0,82; 1,72] p=0,3575
>=65 Jahre	55/87 (63,2%)	3,78 [2,37; 5,45]	52/96 (54,2%)	3,25 [2,56; 6,28]	1,45 [0,80; 2,63] p=0,2159	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2145	9,10% [-5,20%; 23,30%] p=0,2119	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7585

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1556								
weiß	95/149 (63,8%)	3,71 [2,86; 4,73]	72/139 (51,8%)	4,60 [2,79; NA]	1,64 [1,02; 2,62] p=0,0402	1,23 [1,01; 1,50] p=0,0427	12,00% [0,60%; 23,30%] p=0,0387	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5773
asiatisch	20/30 (66,7%)	3,09 [1,87; 7,03]	21/34 (61,8%)	3,94 [1,94; 5,13]	1,24 [0,44; 3,46] p=0,6857	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6826	4,90% [-18,60%; 28,40%] p=0,6824	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8401
andere	12/14 (85,7%)	1,87 [1,15; 2,76]	8/15 (53,3%)	4,53 [1,15; NA]	5,25 [0,86; 32,02] p=0,0642	1,61 [0,96; 2,70] p=0,0734	32,40% [1,20%; 63,60%] p=0,0419	2,48 [1,00; 6,18] p=0,0506
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0008								
<=65 kg	40/62 (64,5%)	4,30 [2,76; 7,29]	50/72 (69,4%)	2,60 [1,94; 3,78]	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5462	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5476	-4,90% [-20,90%; 11,00%] p=0,5453	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0525
>65 kg bis 85 kg	67/95 (70,5%)	2,76 [2,00; 3,88]	28/71 (39,4%)	NA [4,80; NA]	3,67 [1,92; 7,03] p<0,0001	1,79 [1,30; 2,45] p=0,0003	31,10% [16,50%; 45,70%] p<0,0001	2,11 [1,35; 3,30] p=0,0011
>85 kg	20/36 (55,6%)	4,30 [2,86; NA]	23/45 (51,1%)	5,22 [2,30; NA]	1,20 [0,50; 2,88] p=0,6922	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6892	4,40% [-17,40%; 26,30%] p=0,6899	0,91 [0,49; 1,65] p=0,7442

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1470								
<60 ml/min	45/67 (67,2%)	3,12 [2,10; 4,70]	37/61 (60,7%)	2,63 [1,71; 3,25]	1,33 [0,64; 2,74] p=0,4452	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4465	6,50% [-10,10%; 23,10%] p=0,4432	0,85 [0,55; 1,33] p=0,4887
>=60 ml/min	82/126 (65,1%)	3,68 [2,69; 5,16]	64/127 (50,4%)	5,13 [3,78; NA]	1,83 [1,11; 3,04] p=0,0183	1,29 [1,04; 1,60] p=0,0196	14,70% [2,60%; 26,70%] p=0,0168	1,27 [0,91; 1,77] p=0,1633
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9449								
ja	95/140 (67,9%)	3,12 [2,40; 4,43]	72/133 (54,1%)	3,68 [2,56; 5,78]	1,79 [1,09; 2,93] p=0,0203	1,25 [1,03; 1,52] p=0,0222	13,70% [2,30%; 25,20%] p=0,0190	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4831
nein	32/53 (60,4%)	3,94 [2,76; 15,74]	29/55 (52,7%)	5,13 [2,92; NA]	1,37 [0,64; 2,93] p=0,4249	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4237	7,70% [-11,00%; 26,30%] p=0,4212	1,10 [0,66; 1,84] p=0,7055
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,99; 3,42] p=0,0550	1,66 [0,98; 2,81] p=0,0585	6,60% [-0,10%; 13,20%] p=0,0520	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2377

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8873								
männlich	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,80; 4,06] p=0,1493	1,68 [0,82; 3,41] p=0,1543	6,50% [-2,30%; 15,30%] p=0,1501	1,43 [0,65; 3,10] p=0,3725
weiblich	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	8/73 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,67; 4,25] p=0,2607	1,57 [0,71; 3,50] p=0,2667	6,30% [-4,40%; 17,00%] p=0,2495	1,34 [0,56; 3,22] p=0,5129
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7549								
<65 Jahre	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,64; 4,00] p=0,3149	1,52 [0,67; 3,46] p=0,3193	4,50% [-4,10%; 13,20%] p=0,3062	1,34 [0,56; 3,25] p=0,5102
>=65 Jahre	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,89; 4,55] p=0,0886	1,81 [0,90; 3,61] p=0,0941	9,20% [-1,40%; 19,90%] p=0,0888	1,48 [0,68; 3,22] p=0,3229

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5130								
weiß	22/149 (14,8%)	NA [NA; NA]	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,81; 3,48] p=0,1608	1,58 [0,83; 3,01] p=0,1656	5,40% [-2,10%; 12,90%] p=0,1558	1,23 [0,60; 2,50] p=0,5757
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,39; 5,34] p=0,5783	1,36 [0,46; 4,01] p=0,5770	5,30% [-13,30%; 23,90%] p=0,5773	1,29 [0,39; 4,24] p=0,6713
andere	4/14 (28,6%)	NA [2,07; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	5,60 [0,54; 57,95] p=0,1252	4,29 [0,54; 33,85] p=0,1675	21,90% [-4,90%; 48,70%] p=0,1094	5,04 [0,56; 45,12] p=0,1484
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2947								
<=65 kg	8/62 (12,9%)	NA [NA; NA]	8/72 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,42; 3,37] p=0,7506	1,16 [0,46; 2,91] p=0,7499	1,80% [-9,30%; 12,90%] p=0,7508	1,09 [0,41; 2,90] p=0,8636
>65 kg bis 85 kg	20/95 (21,1%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,09; 7,63] p=0,0276	2,49 [1,05; 5,88] p=0,0373	12,60% [2,20%; 23,00%] p=0,0180	2,06 [0,81; 5,27] p=0,1294
>85 kg	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,25; 4,03] p=1,0000	1,00 [0,29; 3,45] p=1,0000	0,00% [-13,80%; 13,80%] p=1,0000	0,89 [0,24; 3,33] p=0,8637

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9112								
<60 ml/min	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,68; 4,52] p=0,2457	1,59 [0,72; 3,53] p=0,2516	7,80% [-5,10%; 20,70%] p=0,2373	1,52 [0,64; 3,62] p=0,3475
>=60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	11/127 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,79; 3,89] p=0,1611	1,65 [0,81; 3,35] p=0,1662	5,60% [-2,20%; 13,50%] p=0,1590	1,25 [0,57; 2,74] p=0,5833
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8309								
ja	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,89; 3,42] p=0,1006	1,60 [0,91; 2,84] p=0,1052	7,30% [-1,30%; 15,80%] p=0,0967	1,29 [0,68; 2,43] p=0,4396
nein	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,41; 7,96] p=0,4320	1,73 [0,43; 6,88] p=0,4367	4,00% [-5,90%; 13,90%] p=0,4306	1,74 [0,41; 7,28] p=0,4494
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,07 [1,09; 3,93] p=0,0242	1,90 [1,07; 3,36] p=0,0288	7,50% [1,00%; 14,10%] p=0,0232	1,49 [0,80; 2,80] p=0,2107

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4624								
männlich	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,74; 3,81] p=0,2109	1,58 [0,77; 3,25] p=0,2149	5,50% [-3,20%; 14,20%] p=0,2118	1,39 [0,64; 3,03] p=0,4086
weiblich	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,83 [0,98; 8,22] p=0,0484	2,52 [0,96; 6,59] p=0,0603	10,40% [0,60%; 20,20%] p=0,0382	1,69 [0,58; 4,93] p=0,3341
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8683								
<65 Jahre	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,85; 5,51] p=0,1020	1,98 [0,85; 4,61] p=0,1113	7,50% [-1,20%; 16,20%] p=0,0919	1,55 [0,62; 3,89] p=0,3507
>=65 Jahre	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,83; 4,87] p=0,1164	1,84 [0,85; 3,99] p=0,1228	7,90% [-2,00%; 17,70%] p=0,1175	1,43 [0,60; 3,39] p=0,4169
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6645								
weiß	24/149 (16,1%)	NA [NA; NA]	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,91; 3,82] p=0,0875	1,72 [0,91; 3,25] p=0,0929	6,80% [-0,90%; 14,40%] p=0,0828	1,28 [0,64; 2,60] p=0,4865
asiatisch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,12; 4,75] p=0,7502	0,76 [0,14; 4,22] p=0,7495	-2,20% [-15,20%; 10,90%] p=0,7462	0,70 [0,12; 4,21] p=0,6993
andere	5/14 (35,7%)	NA [2,07; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,70% [10,60%; 60,80%] p=0,0053	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6215								
<=65 kg	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,51; 5,67] p=0,3815	1,63 [0,54; 4,87] p=0,3849	4,30% [-5,50%; 14,20%] p=0,3860	1,11 [0,32; 3,83] p=0,8718
>65 kg bis 85 kg	19/95 (20,0%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,02; 7,19] p=0,0402	2,37 [1,00; 5,62] p=0,0509	11,50% [1,20%; 21,90%] p=0,0283	1,89 [0,73; 4,86] p=0,1882
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,34; 4,86] p=0,7074	1,25 [0,39; 3,99] p=0,7060	2,80% [-11,80%; 17,30%] p=0,7084	1,14 [0,33; 3,95] p=0,8366
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9179								
<60 ml/min	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,72; 6,74] p=0,1618	2,00 [0,74; 5,44] p=0,1728	8,20% [-3,00%; 19,40%] p=0,1512	1,77 [0,61; 5,20] p=0,2956
>=60 ml/min	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]	11/127 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,91; 4,35] p=0,0809	1,83 [0,92; 3,67] p=0,0868	7,20% [-0,80%; 15,30%] p=0,0787	1,31 [0,60; 2,85] p=0,4923

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9724								
ja	26/140 (18,6%)	NA [NA; NA]	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,03; 4,30] p=0,0382	1,90 [1,02; 3,54] p=0,0431	8,80% [0,60%; 17,00%] p=0,0351	1,36 [0,68; 2,73] p=0,3866
nein	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,41; 7,96] p=0,4320	1,73 [0,43; 6,88] p=0,4367	4,00% [-5,90%; 13,90%] p=0,4306	1,72 [0,41; 7,22] p=0,4570

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zosterAnhang 4-I Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6271	0,81 [0,36; 1,86] p=0,6267	-1,20% [-5,90%; 3,50%] p=0,6247	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4019								
männlich	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,34; 3,49] p=0,8848	1,08 [0,36; 3,26] p=0,8846	0,40% [-5,50%; 6,40%] p=0,8847	1,06 [0,34; 3,29] p=0,9210
weiblich	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/73 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,15; 1,99] p=0,3474	0,56 [0,16; 1,91] p=0,3532	-3,60% [-11,30%; 4,10%] p=0,3557	0,40 [0,10; 1,61] p=0,1997
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8140								
<65 Jahre	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,27; 2,77] p=0,8005	0,87 [0,29; 2,60] p=0,8001	-0,90% [-7,60%; 5,80%] p=0,8009	0,72 [0,22; 2,35] p=0,5831
>=65 Jahre	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,20; 2,65] p=0,6243	0,74 [0,21; 2,52] p=0,6251	-1,70% [-8,20%; 4,90%] p=0,6206	0,70 [0,20; 2,47] p=0,5762

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9633								
weiß	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,31; 4,46] p=0,8161	1,17 [0,32; 4,25] p=0,8160	0,50% [-3,50%; 4,50%] p=0,8153	1,12 [0,30; 4,17] p=0,8694
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [14,92; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,25; 3,44] p=0,9180	0,94 [0,32; 2,78] p=0,9174	-1,00% [-19,50%; 17,50%] p=0,9172	0,67 [0,19; 2,38] p=0,5372
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,30% [-30,50%; 3,90%] p=0,1287	NA [NA; NA] p=0,9978
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2629								
<60 ml/min	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,10; 1,80] p=0,2381	0,46 [0,12; 1,74] p=0,2503	-5,40% [-14,30%; 3,60%] p=0,2414	0,42 [0,10; 1,67] p=0,2165
>=60 ml/min	7/126 (5,6%)	NA [NA; NA]	6/127 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,39; 3,63] p=0,7651	1,18 [0,41; 3,40] p=0,7649	0,80% [-4,60%; 6,30%] p=0,7647	1,00 [0,32; 3,11] p=0,9982
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1566								
ja	5/140 (3,6%)	NA [NA; NA]	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,56] p=0,2324	0,53 [0,18; 1,53] p=0,2405	-3,20% [-8,50%; 2,10%] p=0,2338	0,39 [0,12; 1,27] p=0,1175
nein	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,41; 7,96] p=0,4320	1,73 [0,43; 6,88] p=0,4367	4,00% [-5,90%; 13,90%] p=0,4306	1,82 [0,43; 7,62] p=0,4122

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische ErregerAnhang 4-I Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,75; 2,85] p=0,2682	1,41 [0,77; 2,58] p=0,2691	3,50% [-2,60%; 9,60%] p=0,2652	1,18 [0,61; 2,27] p=0,6303
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4417								
männlich	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,67; 4,79] p=0,2451	1,71 [0,69; 4,24] p=0,2506	4,30% [-3,00%; 11,60%] p=0,2472	1,55 [0,59; 4,08] p=0,3727
weiblich	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	9/73 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,45; 2,87] p=0,7853	1,12 [0,50; 2,51] p=0,7850	1,50% [-9,00%; 11,90%] p=0,7838	0,89 [0,36; 2,19] p=0,7954
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4905								
<65 Jahre	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,15] p=0,8208	1,12 [0,43; 2,88] p=0,8205	0,90% [-6,70%; 8,50%] p=0,8197	0,95 [0,35; 2,64] p=0,9293
>=65 Jahre	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,76; 4,53] p=0,1722	1,72 [0,78; 3,77] p=0,1776	6,70% [-3,00%; 16,40%] p=0,1736	1,48 [0,62; 3,52] p=0,3736

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5165								
weiß	14/149 (9,4%)	NA [NA; NA]	6/139 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,86; 6,16] p=0,0907	2,18 [0,86; 5,51] p=0,1004	5,10% [-0,70%; 10,90%] p=0,0848	1,78 [0,67; 4,75] p=0,2490
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [14,92; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,36; 3,84] p=0,7925	1,13 [0,45; 2,86] p=0,7910	2,70% [-17,60%; 23,10%] p=0,7914	0,92 [0,31; 2,74] p=0,8824
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,76; NA]	3/15 (20,0%)	NA [2,56; NA]	0,67 [0,09; 4,73] p=0,6892	0,71 [0,14; 3,66] p=0,6865	-5,70% [-33,00%; 21,60%] p=0,6817	0,84 [0,14; 5,04] p=0,8499
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1106								
<=65 kg	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,25; 2,24] p=0,6067	0,77 [0,29; 2,05] p=0,6071	-2,80% [-13,40%; 7,80%] p=0,6020	0,59 [0,20; 1,75] p=0,3388
>65 kg bis 85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,08; 14,20] p=0,0276	3,49 [1,04; 11,68] p=0,0427	10,50% [2,00%; 19,00%] p=0,0157	3,21 [0,91; 11,38] p=0,0709
>85 kg	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,46] p=0,9300	0,94 [0,22; 3,92] p=0,9296	-0,60% [-12,80%; 11,70%] p=0,9293	0,82 [0,18; 3,66] p=0,7918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2085								
<60 ml/min	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,32; 2,56] p=0,8416	0,91 [0,36; 2,28] p=0,8410	-1,20% [-12,70%; 10,30%] p=0,8412	0,61 [0,21; 1,76] p=0,3600
>=60 ml/min	15/126 (11,9%)	NA [NA; NA]	8/127 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,82; 4,92] p=0,1217	1,89 [0,83; 4,30] p=0,1290	5,60% [-1,50%; 12,70%] p=0,1196	1,80 [0,75; 4,29] p=0,1856
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3728								
ja	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,54; 2,69] p=0,6404	1,19 [0,58; 2,44] p=0,6404	1,70% [-5,40%; 8,80%] p=0,6390	0,98 [0,45; 2,15] p=0,9582
nein	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,64; 8,03] p=0,1981	2,08 [0,66; 6,49] p=0,2091	7,80% [-4,00%; 19,70%] p=0,1951	1,87 [0,55; 6,40] p=0,3176

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NECAnhang 4-I Tabelle 4-44: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	65/193 (33,7%)	NA [NA; NA]	40/188 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,16; 2,93] p=0,0091	1,55 [1,11; 2,17] p=0,0097	12,00% [3,10%; 20,80%] p=0,0080	1,39 [0,93; 2,08] p=0,1062
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4410								
männlich	33/106 (31,1%)	NA [NA; NA]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,14; 4,05] p=0,0171	1,79 [1,10; 2,92] p=0,0195	13,70% [2,50%; 25,00%] p=0,0163	1,75 [1,00; 3,05] p=0,0487
weiblich	32/87 (36,8%)	NA [8,38; NA]	20/73 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,79; 3,03] p=0,2083	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2135	9,40% [-5,00%; 23,80%] p=0,2015	1,11 [0,62; 1,97] p=0,7256
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5484								
<65 Jahre	37/106 (34,9%)	NA [11,99; NA]	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,08; 3,92] p=0,0267	1,69 [1,05; 2,73] p=0,0312	14,30% [2,00%; 26,50%] p=0,0229	1,58 [0,90; 2,78] p=0,1083
>=65 Jahre	28/87 (32,2%)	NA [10,94; NA]	21/96 (21,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,88; 3,28] p=0,1168	1,47 [0,91; 2,39] p=0,1192	10,30% [-2,50%; 23,10%] p=0,1155	1,30 [0,73; 2,31] p=0,3683

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7909								
weiß	55/149 (36,9%)	NA [11,99; NA]	32/139 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,17; 3,28] p=0,0104	1,60 [1,11; 2,32] p=0,0122	13,90% [3,50%; 24,30%] p=0,0091	1,42 [0,92; 2,21] p=0,1167
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	3,20 [0,57; 17,89] p=0,1711	2,83 [0,59; 13,55] p=0,1920	10,80% [-4,70%; 26,30%] p=0,1728	2,06 [0,38; 11,24] p=0,4056
andere	5/14 (35,7%)	NA [0,53; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,41; NA]	0,83 [0,18; 3,75] p=0,8153	0,89 [0,35; 2,28] p=0,8126	-4,30% [-39,60%; 31,00%] p=0,8118	1,14 [0,35; 3,75] p=0,8306
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9084								
<=65 kg	19/62 (30,6%)	NA [10,94; NA]	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,89; 4,50] p=0,0895	1,70 [0,92; 3,15] p=0,0936	12,60% [-1,90%; 27,10%] p=0,0891	1,29 [0,62; 2,68] p=0,4952
>65 kg bis 85 kg	31/95 (32,6%)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,82; 3,36] p=0,1544	1,45 [0,86; 2,43] p=0,1622	10,10% [-3,40%; 23,60%] p=0,1439	1,38 [0,75; 2,54] p=0,3007
>85 kg	15/36 (41,7%)	NA [3,71; NA]	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,85; 5,71] p=0,1011	1,71 [0,90; 3,24] p=0,1039	17,20% [-3,20%; 37,60%] p=0,0983	1,76 [0,81; 3,82] p=0,1564

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5259								
<60 ml/min	21/67 (31,3%)	NA [10,94; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,76; 3,76] p=0,2011	1,47 [0,81; 2,68] p=0,2064	10,00% [-5,10%; 25,20%] p=0,1938	1,21 [0,60; 2,44] p=0,5955
>=60 ml/min	44/126 (34,9%)	NA [11,99; NA]	27/127 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,13; 3,48] p=0,0158	1,64 [1,09; 2,48] p=0,0179	13,70% [2,70%; 24,60%] p=0,0145	1,55 [0,95; 2,52] p=0,0759
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7517								
ja	49/140 (35,0%)	NA [10,94; NA]	28/133 (21,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,17; 3,47] p=0,0106	1,66 [1,11; 2,48] p=0,0125	13,90% [3,40%; 24,50%] p=0,0093	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1149
nein	16/53 (30,2%)	NA [11,99; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,65; 3,69] p=0,3233	1,38 [0,72; 2,64] p=0,3248	8,40% [-8,10%; 24,90%] p=0,3198	1,33 [0,62; 2,83] p=0,4663
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8869	1,09 [0,35; 3,39] p=0,8869	0,20% [-3,10%; 3,60%] p=0,8881	0,93 [0,28; 3,05] p=0,8983

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	6/149 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,39; 5,13] p=0,5952	1,40 [0,40; 4,85] p=0,5965	1,10% [-3,10%; 5,40%] p=0,5923	1,26 [0,35; 4,47] p=0,7211
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006	NA [NA; NA] p=0,9984

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen

Anhang 4-I Tabelle 4-45: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/193 (32,6%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,13; 2,93] p=0,0131	1,51 [1,08; 2,10] p=0,0146	11,00% [2,40%; 19,60%] p=0,0120	1,46 [0,98; 2,18] p=0,0646
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0739								
männlich	37/106 (34,9%)	NA [NA; NA]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,36; 4,76] p=0,0030	2,01 [1,25; 3,23] p=0,0041	17,50% [6,10%; 28,90%] p=0,0026	1,94 [1,11; 3,36] p=0,0189
weiblich	26/87 (29,9%)	NA [NA; NA]	21/73 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,53; 2,09] p=0,8775	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8772	1,10% [-13,00%; 15,30%] p=0,8770	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9885
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7739								
<65 Jahre	35/106 (33,0%)	NA [NA; NA]	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,99; 3,62] p=0,0519	1,60 [0,99; 2,59] p=0,0572	12,40% [0,20%; 24,60%] p=0,0468	1,45 [0,82; 2,56] p=0,2029
>=65 Jahre	28/87 (32,2%)	NA [NA; NA]	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,83; 3,07] p=0,1612	1,40 [0,87; 2,26] p=0,1630	9,30% [-3,70%; 22,20%] p=0,1599	1,47 [0,84; 2,58] p=0,1741

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5511								
weiß	52/149 (34,9%)	NA [NA; NA]	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,15; 3,30] p=0,0125	1,62 [1,10; 2,38] p=0,0145	13,30% [3,10%; 23,60%] p=0,0110	1,57 [0,99; 2,47] p=0,0530
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,28; 3,27] p=0,9538	0,97 [0,37; 2,57] p=0,9535	-0,60% [-20,30%; 19,20%] p=0,9534	0,87 [0,29; 2,60] p=0,8049
andere	5/14 (35,7%)	NA [1,87; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,97; NA]	1,53 [0,31; 7,44] p=0,6051	1,34 [0,45; 4,00] p=0,6009	9,00% [-24,60%; 42,70%] p=0,5980	1,51 [0,40; 5,63] p=0,5427
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2607								
<=65 kg	18/62 (29,0%)	NA [NA; NA]	19/72 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,53; 2,44] p=0,7339	1,10 [0,64; 1,90] p=0,7328	2,60% [-12,60%; 17,90%] p=0,7334	0,95 [0,49; 1,83] p=0,8783
>65 kg bis 85 kg	35/95 (36,8%)	NA [12,42; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,16; 4,87] p=0,0170	1,87 [1,09; 3,20] p=0,0228	17,10% [3,70%; 30,50%] p=0,0123	1,98 [1,06; 3,69] p=0,0326
>85 kg	10/36 (27,8%)	NA [NA; NA]	8/45 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,62; 5,12] p=0,2850	1,56 [0,69; 3,55] p=0,2860	10,00% [-8,40%; 28,40%] p=0,2870	1,46 [0,57; 3,77] p=0,4292

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0969								
<60 ml/min	21/67 (31,3%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,51; 2,32] p=0,8224	1,06 [0,63; 1,80] p=0,8219	1,80% [-14,10%; 17,80%] p=0,8216	0,99 [0,53; 1,86] p=0,9728
>=60 ml/min	42/126 (33,3%)	NA [NA; NA]	23/127 (18,1%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,26; 4,05] p=0,0057	1,84 [1,18; 2,87] p=0,0072	15,20% [4,60%; 25,80%] p=0,0049	1,79 [1,06; 3,00] p=0,0281
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8100								
ja	58/140 (41,4%)	NA [10,15; NA]	38/133 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,07; 2,93] p=0,0264	1,45 [1,04; 2,02] p=0,0288	12,90% [1,70%; 24,10%] p=0,0245	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1272
nein	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,41; 7,96] p=0,4320	1,73 [0,43; 6,88] p=0,4367	4,00% [-5,90%; 13,90%] p=0,4306	1,77 [0,42; 7,40] p=0,4361
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,71; 2,36] p=0,3995	1,23 [0,76; 2,01] p=0,4002	2,90% [-3,80%; 9,70%] p=0,3952	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6172

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6749								
männlich	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,64; 2,95] p=0,4097	1,32 [0,68; 2,54] p=0,4104	3,90% [-5,30%; 13,10%] p=0,4101	1,30 [0,64; 2,64] p=0,4669
weiblich	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	10/73 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,45; 2,70] p=0,8238	1,09 [0,51; 2,34] p=0,8234	1,20% [-9,60%; 12,10%] p=0,8227	0,96 [0,41; 2,22] p=0,9217
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6234								
<65 Jahre	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,63; 3,39] p=0,3812	1,39 [0,66; 2,91] p=0,3839	4,20% [-5,10%; 13,50%] p=0,3744	1,29 [0,58; 2,88] p=0,5279
>=65 Jahre	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,50; 2,51] p=0,7777	1,10 [0,56; 2,18] p=0,7771	1,50% [-9,00%; 12,00%] p=0,7775	1,05 [0,50; 2,21] p=0,8907
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3920								
weiß	23/149 (15,4%)	NA [NA; NA]	14/139 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,80; 3,31] p=0,1747	1,53 [0,82; 2,86] p=0,1791	5,40% [-2,30%; 13,00%] p=0,1699	1,43 [0,73; 2,79] p=0,3003
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,12; 2,29] p=0,3836	0,57 [0,15; 2,07] p=0,3904	-7,60% [-24,40%; 9,10%] p=0,3699	0,52 [0,13; 2,06] p=0,3485
andere	4/14 (28,6%)	NA [1,87; NA]	4/15 (26,7%)	NA [4,89; NA]	1,10 [0,22; 5,61] p=0,9103	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9087	1,90% [-30,70%; 34,50%] p=0,9087	1,34 [0,33; 5,36] p=0,6822

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9023								
<=65 kg	10/62 (16,1%)	NA [NA; NA]	10/72 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,46; 3,09] p=0,7177	1,16 [0,52; 2,60] p=0,7168	2,20% [-9,90%; 14,40%] p=0,7178	1,08 [0,45; 2,60] p=0,8623
>65 kg bis 85 kg	15/95 (15,8%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,48; 2,72] p=0,7619	1,12 [0,54; 2,35] p=0,7618	1,70% [-9,20%; 12,60%] p=0,7596	1,13 [0,51; 2,52] p=0,7601
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,41; 6,67] p=0,4795	1,56 [0,45; 5,40] p=0,4804	5,00% [-9,00%; 19,00%] p=0,4848	1,20 [0,30; 4,79] p=0,8013
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6358								
<60 ml/min	12/67 (17,9%)	NA [NA; NA]	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,44; 2,80] p=0,8210	1,09 [0,51; 2,35] p=0,8204	1,50% [-11,50%; 14,60%] p=0,8199	1,02 [0,44; 2,37] p=0,9553
>=60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	14/127 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,64; 2,84] p=0,4360	1,30 [0,67; 2,49] p=0,4369	3,30% [-4,90%; 11,40%] p=0,4347	1,21 [0,59; 2,45] p=0,6055

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9837								
ja	30/140 (21,4%)	NA [NA; NA]	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,75; 2,53] p=0,3049	1,29 [0,79; 2,13] p=0,3067	4,90% [-4,40%; 14,20%] p=0,3018	1,21 [0,69; 2,10] p=0,5081
nein	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,60% [-8,60%; 1,30%] p=0,1497	NA [NA; NA] p=0,9964
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,67; 2,22] p=0,5094	1,18 [0,72; 1,91] p=0,5118	2,30% [-4,50%; 9,10%] p=0,5068	1,08 [0,63; 1,85] p=0,7749
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2321								
männlich	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,74; 3,62] p=0,2188	1,54 [0,77; 3,06] p=0,2223	5,60% [-3,30%; 14,50%] p=0,2196	1,52 [0,73; 3,19] p=0,2628
weiblich	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	13/73 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,88] p=0,6256	0,84 [0,41; 1,70] p=0,6247	-2,90% [-14,40%; 8,70%] p=0,6264	0,72 [0,33; 1,57] p=0,4076

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3546								
<65 Jahre	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,69; 3,91] p=0,2629	1,54 [0,72; 3,32] p=0,2680	5,30% [-3,80%; 14,40%] p=0,2540	1,43 [0,63; 3,28] p=0,3929
>=65 Jahre	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,44; 2,10] p=0,9167	0,97 [0,50; 1,86] p=0,9165	-0,60% [-11,30%; 10,20%] p=0,9164	0,91 [0,44; 1,87] p=0,7973
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6510								
weiß	22/149 (14,8%)	NA [NA; NA]	15/139 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,71; 2,89] p=0,3147	1,37 [0,74; 2,53] p=0,3171	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3108	1,26 [0,65; 2,45] p=0,4915
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,18; 2,83] p=0,6379	0,76 [0,23; 2,42] p=0,6375	-4,30% [-22,00%; 13,40%] p=0,6323	0,69 [0,19; 2,44] p=0,5643
andere	4/14 (28,6%)	NA [2,56; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,97; NA]	1,10 [0,22; 5,61] p=0,9103	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9087	1,90% [-30,70%; 34,50%] p=0,9087	1,16 [0,29; 4,66] p=0,8325

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7218								
<=65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,40; 2,37] p=0,9625	0,98 [0,47; 2,03] p=0,9624	-0,30% [-13,30%; 12,70%] p=0,9623	0,91 [0,41; 2,03] p=0,8131
>65 kg bis 85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,54; 3,45] p=0,5155	1,31 [0,58; 2,95] p=0,5173	3,50% [-6,80%; 13,70%] p=0,5068	1,31 [0,55; 3,13] p=0,5388
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,41; 6,67] p=0,4795	1,56 [0,45; 5,40] p=0,4804	5,00% [-9,00%; 19,00%] p=0,4848	1,20 [0,30; 4,79] p=0,8013
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3271								
<60 ml/min	13/67 (19,4%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,38; 2,10] p=0,7895	0,91 [0,46; 1,81] p=0,7887	-1,90% [-15,90%; 12,10%] p=0,7889	0,85 [0,39; 1,83] p=0,6717
>=60 ml/min	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	12/127 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,68; 3,27] p=0,3138	1,43 [0,71; 2,87] p=0,3163	4,00% [-3,80%; 11,90%] p=0,3121	1,31 [0,62; 2,77] p=0,4777
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9847								
ja	30/140 (21,4%)	NA [NA; NA]	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,68; 2,25] p=0,4838	1,19 [0,73; 1,92] p=0,4842	3,40% [-6,00%; 12,80%] p=0,4819	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7527
nein	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9975

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und HarnwegeAnhang 4-I Tabelle 4-46: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	41/193 (21,2%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,75; 2,07] p=0,4017	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4031	3,40% [-4,50%; 11,40%] p=0,3990	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1797								
männlich	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,80; 3,39] p=0,1744	1,52 [0,83; 2,79] p=0,1777	6,80% [-3,00%; 16,50%] p=0,1746	1,28 [0,64; 2,53] p=0,4843
weiblich	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	19/73 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,41; 1,75] p=0,6567	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6555	-3,00% [-16,40%; 10,40%] p=0,6566	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3166
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6457								
<65 Jahre	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,54; 2,22] p=0,8127	1,07 [0,60; 1,91] p=0,8124	1,30% [-9,60%; 12,30%] p=0,8118	0,92 [0,48; 1,76] p=0,7935
>=65 Jahre	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,67; 2,86] p=0,3758	1,30 [0,73; 2,31] p=0,3761	5,30% [-6,40%; 17,00%] p=0,3757	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8607

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5949								
weiß	29/149 (19,5%)	NA [NA; NA]	22/139 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,70; 2,37] p=0,4201	1,23 [0,74; 2,04] p=0,4210	3,60% [-5,20%; 12,40%] p=0,4174	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9600
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,25; 2,68] p=0,7352	0,85 [0,33; 2,17] p=0,7341	-3,50% [-23,70%; 16,70%] p=0,7320	0,80 [0,28; 2,31] p=0,6838
andere	6/14 (42,9%)	10,94 [2,76; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,12; NA]	2,06 [0,43; 9,80] p=0,3678	1,61 [0,57; 4,52] p=0,3687	16,20% [-18,10%; 50,40%] p=0,3541	1,47 [0,39; 5,49] p=0,5655
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6495								
<=65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	16/72 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,41; 2,12] p=0,8609	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8605	-1,30% [-15,20%; 12,70%] p=0,8602	0,75 [0,35; 1,61] p=0,4539
>65 kg bis 85 kg	21/95 (22,1%)	NA [NA; NA]	12/71 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,64; 3,07] p=0,4073	1,31 [0,69; 2,48] p=0,4104	5,20% [-6,90%; 17,30%] p=0,3980	1,13 [0,55; 2,35] p=0,7381
>85 kg	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,48; 5,17] p=0,4593	1,46 [0,54; 3,96] p=0,4589	6,10% [-10,20%; 22,40%] p=0,4625	1,20 [0,39; 3,72] p=0,7541

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3324								
<60 ml/min	21/67 (31,3%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,76; 3,76] p=0,2011	1,47 [0,81; 2,68] p=0,2064	10,00% [-5,10%; 25,20%] p=0,1938	1,26 [0,62; 2,58] p=0,5196
>=60 ml/min	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]	21/127 (16,5%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,49; 1,86] p=0,8865	0,96 [0,55; 1,68] p=0,8863	-0,70% [-9,70%; 8,40%] p=0,8863	0,78 [0,41; 1,46] p=0,4287
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8374								
ja	30/140 (21,4%)	NA [NA; NA]	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,65; 2,13] p=0,5886	1,14 [0,71; 1,83] p=0,5885	2,60% [-6,90%; 12,10%] p=0,5872	0,97 [0,57; 1,68] p=0,9257
nein	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,51; 3,55] p=0,5588	1,27 [0,57; 2,81] p=0,5584	4,40% [-10,30%; 19,00%] p=0,5570	0,97 [0,38; 2,46] p=0,9440
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	0,90 [0,38; 2,11] p=0,8060	0,91 [0,41; 1,99] p=0,8052	-0,60% [-5,30%; 4,10%] p=0,8049	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6176								
männlich	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,31; 3,87] p=0,8953	1,08 [0,32; 3,64] p=0,8951	0,40% [-5,10%; 5,90%] p=0,8952	0,95 [0,27; 3,38] p=0,9368
weiblich	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	7/73 (9,6%)	7,10 [7,10; NA]	0,70 [0,22; 2,18] p=0,5360	0,72 [0,25; 2,04] p=0,5365	-2,70% [-11,30%; 5,90%] p=0,5395	0,60 [0,19; 1,88] p=0,3825
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6309								
<65 Jahre	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [7,10; NA]	0,71 [0,21; 2,41] p=0,5813	0,72 [0,23; 2,29] p=0,5820	-1,80% [-8,30%; 4,70%] p=0,5840	0,59 [0,17; 2,03] p=0,4004
>=65 Jahre	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,34; 3,58] p=0,8603	1,10 [0,37; 3,29] p=0,8600	0,60% [-6,60%; 7,80%] p=0,8602	0,99 [0,31; 3,14] p=0,9857

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2032								
weiß	6/149 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/139 (7,2%)	NA [7,10; NA]	0,54 [0,19; 1,53] p=0,2418	0,56 [0,21; 1,50] p=0,2484	-3,20% [-8,50%; 2,20%] p=0,2442	0,41 [0,14; 1,21] p=0,1075
asiatisch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,20; 27,39] p=0,4851	2,27 [0,22; 23,76] p=0,4949	3,70% [-6,90%; 14,30%] p=0,4901	2,25 [0,20; 24,81] p=0,5080
andere	3/14 (21,4%)	NA [2,76; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,82 [0,35; 41,96] p=0,2577	3,21 [0,38; 27,39] p=0,2855	14,80% [-10,20%; 39,70%] p=0,2457	4,01 [0,41; 38,83] p=0,2305
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3751								
<=65 kg	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,08; 2,39] p=0,3366	0,47 [0,09; 2,31] p=0,3489	-3,70% [-11,10%; 3,60%] p=0,3205	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3302
>65 kg bis 85 kg	7/95 (7,4%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,45; 7,23] p=0,4012	1,74 [0,47; 6,51] p=0,4079	3,10% [-3,90%; 10,20%] p=0,3812	1,82 [0,47; 7,06] p=0,3835
>85 kg	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	7,10 [7,10; NA]	0,60 [0,10; 3,50] p=0,5716	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5743	-3,30% [-14,50%; 7,90%] p=0,5592	0,26 [0,04; 1,78] p=0,1691

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2749								
<60 ml/min	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,42; 3,44] p=0,7390	1,17 [0,46; 2,95] p=0,7385	2,00% [-9,50%; 13,40%] p=0,7371	1,09 [0,40; 2,96] p=0,8659
>=60 ml/min	2/126 (1,6%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [7,10; NA]	0,39 [0,07; 2,07] p=0,2555	0,40 [0,08; 2,04] p=0,2721	-2,30% [-6,40%; 1,70%] p=0,2526	0,23 [0,03; 1,55] p=0,1304
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8054								
ja	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/133 (6,0%)	NA [7,10; NA]	0,95 [0,34; 2,60] p=0,9159	0,95 [0,37; 2,46] p=0,9158	-0,30% [-5,90%; 5,30%] p=0,9158	0,84 [0,31; 2,31] p=0,7355
nein	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,16; 3,59] p=0,7349	0,78 [0,18; 3,31] p=0,7345	-1,60% [-10,90%; 7,70%] p=0,7330	0,60 [0,13; 2,84] p=0,5191

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und GallenerkrankungenAnhang 4-I Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – SOC Leber und Gallenerkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (14.02.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2649	0,65 [0,30; 1,39] p=0,2677	-2,80% [-7,90%; 2,20%] p=0,2680	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6113								
männlich	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,27; 2,03] p=0,5608	0,76 [0,30; 1,92] p=0,5616	-2,10% [-9,10%; 4,90%] p=0,5575	0,64 [0,23; 1,76] p=0,3848
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,11; 2,10] p=0,3270	0,50 [0,13; 2,04] p=0,3357	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3373	0,48 [0,12; 2,02] p=0,3197
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1261								
<65 Jahre	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,38; 4,02] p=0,7316	1,22 [0,40; 3,70] p=0,7316	1,20% [-5,50%; 7,80%] p=0,7292	1,06 [0,32; 3,47] p=0,9232
>=65 Jahre	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,08; 1,16] p=0,0676	0,33 [0,09; 1,16] p=0,0848	-7,00% [-14,20%; 0,20%] p=0,0583	0,31 [0,09; 1,12] p=0,0738

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9097								
weiß	8/149 (5,4%)	NA [NA; NA]	9/139 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,31; 2,19] p=0,6912	0,83 [0,33; 2,09] p=0,6912	-1,10% [-6,60%; 4,40%] p=0,6915	0,71 [0,27; 1,91] p=0,4995
asiatisch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,09; 3,16] p=0,4885	0,57 [0,11; 2,88] p=0,4932	-5,10% [-19,10%; 8,90%] p=0,4765	0,50 [0,09; 2,74] p=0,4252
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,30% [-30,50%; 3,90%] p=0,1287	NA [NA; NA] p=0,9978
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8736								
<=65 kg	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,08; 2,39] p=0,3366	0,47 [0,09; 2,31] p=0,3489	-3,70% [-11,10%; 3,60%] p=0,3205	0,43 [0,08; 2,22] p=0,3148
>65 kg bis 85 kg	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,92] p=0,4019	0,64 [0,23; 1,82] p=0,4041	-3,50% [-12,00%; 4,90%] p=0,4131	0,64 [0,22; 1,91] p=0,4264
>85 kg	2/36 (5,6%)	NA [15,87; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,13; 5,21] p=0,8374	0,83 [0,15; 4,72] p=0,8368	-1,10% [-11,60%; 9,30%] p=0,8348	0,39 [0,04; 3,77] p=0,4167

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3809								
<60 ml/min	2/67 (3,0%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,06; 1,85] p=0,1970	0,36 [0,07; 1,81] p=0,2167	-5,20% [-13,20%; 2,80%] p=0,2016	0,34 [0,07; 1,78] p=0,2031
>=60 ml/min	8/126 (6,3%)	NA [NA; NA]	10/127 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,30; 2,08] p=0,6378	0,81 [0,33; 1,98] p=0,6379	-1,50% [-7,90%; 4,80%] p=0,6368	0,70 [0,27; 1,83] p=0,4619
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3710								
ja	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,30; 1,90] p=0,5600	0,78 [0,33; 1,82] p=0,5605	-1,80% [-8,00%; 4,40%] p=0,5602	0,75 [0,31; 1,82] p=0,5273
nein	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,27] p=0,1850	0,26 [0,03; 2,25] p=0,2205	-5,40% [-13,20%; 2,40%] p=0,1748	NA [NA; NA] p=0,9950