

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| Abbildungsverzeichnis | 11 |
| Abkürzungsverzeichnis | 25 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 31 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 32 |
| 4.1.1 Mortalität..... | 35 |
| 4.1.2 Morbidität..... | 36 |
| 4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 38 |
| 4.1.4 Verträglichkeit..... | 39 |
| 4.1.5 Subgruppenanalysen..... | 43 |
| 4.1.6 Gesamtbewertung..... | 43 |
| 4.2 Methodik..... | 47 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 47 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 49 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 54 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 54 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 54 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 55 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 57 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 58 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 59 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 62 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 62 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 63 |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika..... | 63 |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung..... | 64 |
| 4.2.5.2.3 Analyse-Populationen..... | 75 |
| 4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik..... | 76 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 78 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 79 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 80 |
| 4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen..... | 81 |
| 4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen..... | 83 |
| 4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen..... | 84 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 86 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 88 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 88 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 88 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 88 |
| 4.3.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 90 |
| 4.3.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 92 |
| 4.3.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 94 |
| 4.3.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 95 |
| 4.3.1.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| 4.3.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 96 |
| 4.3.1.2.1.1 | Studiendesign..... | 107 |
| 4.3.1.2.1.2 | Studienpopulation..... | 107 |
| 4.3.1.2.1.3 | Intervention..... | 125 |
| 4.3.1.2.1.4 | Vergleichstherapie | 126 |
| 4.3.1.2.1.5 | Dauer der Studie | 126 |
| 4.3.1.2.1.6 | Analysezeitraum | 127 |
| 4.3.1.2.1.7 | Endpunkte..... | 127 |
| 4.3.1.2.1.8 | Patientencharakteristika..... | 128 |
| 4.3.1.2.1.9 | Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext..... | 129 |
| 4.3.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 129 |
| 4.3.1.3 | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 131 |
| 4.3.1.3.1 | Endpunkte – RCT..... | 132 |
| 4.3.1.3.1.1 | Mortalität – Gesamtüberleben – RCT | 134 |
| 4.3.1.3.1.2 | Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT..... | 138 |
| 4.3.1.3.1.3 | Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT..... | 142 |
| 4.3.1.3.1.4 | Morbidität – Ansprechen – RCT | 145 |
| 4.3.1.3.1.5 | Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT | 154 |
| 4.3.1.3.1.6 | Morbidität – EQ-5D VAS – RCT..... | 158 |
| 4.3.1.3.1.7 | Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT..... | 168 |
| 4.3.1.3.1.8 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT | 205 |
| 4.3.1.3.1.9 | Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 229 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 463 |
| 4.3.1.3.2.1 | Übersicht über die Subgruppen | 464 |
| 4.3.1.3.2.2 | Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 468 |
| 4.3.1.3.2.3 | Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse | 564 |
| 4.3.1.3.2.4 | Zusammenfassung der Subgruppenanalysen..... | 623 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 624 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 625 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 625 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 625 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 625 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 626 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx– indirekte Vergleiche aus RCT..... | 626 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 628 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... | 628 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 628 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 628 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 629 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 630 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 630 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 631 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 631 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 632 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 632 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 632 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 633 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 633 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 633 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 634 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 634 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 634 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 635 |
| 4.4.2.1 | Mortalität | 636 |
| 4.4.2.2 | Morbidität | 636 |
| 4.4.2.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 638 |
| 4.4.2.4 | Verträglichkeit | 639 |
| 4.4.2.5 | Subgruppenanalysen | 643 |
| 4.4.2.6 | Gesamtbewertung | 643 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 646 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 647 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 647 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 647 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 647 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 647 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 649 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 657 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 663 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 665 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 667 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 742 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 776 |

| | |
|--|-------------|
| Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen | 805 |
| Anhang 4-H : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse | 825 |
| Anhang 4-I : Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Auswertungen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT des 2. und 3. Datenschnitts | 829 |
| Anhang 4-J : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) | 834 |
| Anhang 4-K : Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT | 1170 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens | 43 |
| Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung | 52 |
| Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie MAIA..... | 76 |
| Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MAIA..... | 81 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 89 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 93 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 94 |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 95 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 97 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 100 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 102 |
| Tabelle 4-13: Übersicht Altersverteilung in der Studie MAIA..... | 109 |
| Tabelle 4-14: Ergebnisse zur deutschen Versorgungsrealität | 110 |
| Tabelle 4-15: Anteil an nicht geeigneten Patienten anhand Versorgungsdaten..... | 111 |
| Tabelle 4-16: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (MAIA) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population) | 112 |
| Tabelle 4-17: Übersicht Anteil der Patientengruppen an der Subgruppe <i>EMA-Population</i> .. | 118 |
| Tabelle 4-18: Anteil an nicht geeigneten Patienten in der Subgruppe <i>EMA-Population</i> | 119 |
| Tabelle 4-19: Übersicht über die Ergebnisse aus MAIA mit D-Rd vs. Rd..... | 120 |
| Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 130 |
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 131 |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität - <i>Gesamtüberleben</i> | 134 |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 135 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität - <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 136 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität - <i>PFS</i> | 138 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>PFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 139 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 140 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität - <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> | 142 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 143 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 144 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – <i>Ansprechrate</i> | 145 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 146 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 147 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)</i> . | 148 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 149 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 150 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> | 152 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 152 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 153 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von Mortalität - <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> | 154 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 155 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität - <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 156 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> | 158 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 159 |
| Tabelle 4-45: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, 3. Datenschnitt | 160 |
| Tabelle 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 162 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 165 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | 168 |
| Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 170 |
| Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, 3. Datenschnitt | 171 |
| Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 173 |
| Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 176 |
| Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 178 |
| Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 180 |
| Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 182 |
| Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 184 |
| Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 186 |
| Tabelle 4-58: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 188 |
| Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 190 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 192 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 197 |
| Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> | 205 |
| Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 206 |
| Tabelle 4-64: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 208 |
| Tabelle 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 210 |
| Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 212 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 214 |
| Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 216 |
| Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 218 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 220 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 224 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung von Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> | 229 |
| Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 231 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA..... | 234 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 242 |
| Tabelle 4-76: <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt..... | 310 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt | 327 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt | 337 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt.... | 354 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-Rd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 384 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 391 | |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 399 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT- Aggregation <i>Virusinfektionen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 407 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – SMQ <i>Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 415 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Zytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 423 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT Aggregation <i>Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 431 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 439 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT Aggregation <i>Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 447 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT Aggregation <i>Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 455 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 460 |
| Tabelle 4 -91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen | 465 |
| Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie MAIA und Effektmodifikatoren | 469 |
| Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PFS</i> .. | 476 |
| Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtansprechrate (ITT)</i> | 487 |
| Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> | 499 |
| Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ- 5D VAS</i> , | 504 |
| Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> | 507 |
| Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> | 524 |
| Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> ... | 531 |
| Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> | 545 |
| Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit für die Studie MAIA und Effektmodifikatoren | 566 |
| Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> | 584 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE – Signifikante SOC</i> | 587 |
| Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE – Signifikante PT</i> | 593 |
| Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Signifikante PT</i> | 595 |
| Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie</i> | 615 |
| Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie</i> | 618 |
| Tabelle 4-108: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen..... | 624 |
| Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 626 |
| Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 626 |
| Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 627 |
| Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 627 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 627 |
| Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 629 |
| Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 630 |
| Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 630 |
| Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 631 |
| Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 633 |
| Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 633 |
| Tabelle 4-120: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens | 643 |
| Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 647 |
| Tabelle 4-122 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 667 |
| Tabelle 4-123 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA | 732 |
| Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .. | 743 |
| Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> | 777 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt, Studie MAIA | 137 |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt, Studie MAIA..... | 141 |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt..... | 157 |
| Abbildung 4-5: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 164 |
| Abbildung 4-6: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 175 |
| Abbildung 4-7: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 177 |
| Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 179 |
| Abbildung 4-9: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 181 |
| Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 183 |
| Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 185 |
| Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 187 |
| Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 189 |
| Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 191 |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt | 202 |
| Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt | 203 |
| Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt | 204 |
| Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 209 |
| Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 211 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 213 |
| Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 215 |
| Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 217 |
| Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 <i>Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 219 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt | 227 |
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 3. Datenschnitt | 228 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 237 |
| Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 238 |
| Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 239 |
| Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 240 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 241 |
| Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Pneumonie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 272 |
| Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 273 |
| Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Herpes zoster</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 274 |
| Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 275 |
| Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ermüdung</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 276 |
| Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schüttelfrost</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 277 |
| Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere Schwellung</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 278 |
| Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustkorbbeschwerden</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 279 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 280 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Übelkeit</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 281 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 282 |
| Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 283 |
| Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 284 |
| Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 285 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 286 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 287 |
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Kopfschmerz</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 288 |
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 289 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 290 |
| Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Husten</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 291 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 292 |
| Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 293 |
| Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 294 |
| Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Giemen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 295 |
| Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rachenreizung</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 296 |
| Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 297 |
| Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hyperglykämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 298 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hyperhidrose</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 299 |
| Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ausschlag makulo-papulös</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 300 |
| Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 301 |
| Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypertonie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 302 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 303 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 304 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Gewicht erhöht</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 305 |
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 306 |
| Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Vorhofflimmern</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 307 |
| Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 308 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 309 |
| Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 321 |
| Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 322 |
| Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Anämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 323 |
| Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 324 |
| Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 325 |
| Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 326 |
| Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 334 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 335 |
| Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 336 |
| Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 351 |
| Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 352 |
| Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 353 |
| Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 382 |
| Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 383 |
| Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 387 |
| Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt. | 388 |
| Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 389 |
| Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 390 |
| Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 394 |
| Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 395 |
| Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 396 |
| Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 397 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 398 |
| Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE</i> - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 402 |
| Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 403 |
| Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 404 |
| Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 405 |
| Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 406 |
| Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE</i> - PT-Aggregation Virusinfektionen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 410 |
| Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - PT-Aggregation Virusinfektionen, Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 411 |
| Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation Virusinfektionen, Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 412 |
| Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - PT-Aggregation Virusinfektionen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 413 |
| Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UfE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - PT-Aggregation Virusinfektionen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 414 |
| Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE</i> - SMQ Blutungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 418 |
| Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - SMQ Blutungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 419 |
| Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE</i> - SMQ Blutungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 420 |
| Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - SMQ Blutungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt | 421 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - SMQ Blutungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 422 |
| Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE - Zytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 426 |
| Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 427 |
| Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE - Zytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 428 |
| Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 429 |
| Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UfE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 430 |
| Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 434 |
| Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 435 |
| Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt . | 436 |
| Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 437 |
| Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UfE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 438 |
| Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 442 |
| Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 443 |
| Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 444 |
| Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 445 |
| Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UfE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 446 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt | 450 |
| Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 451 |
| Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 452 |
| Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 453 |
| Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UfE von besonderem Interesse</i> – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 454 |
| Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 458 |
| Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 459 |
| Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, 3. Datenschnitt..... | 462 |
| Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 478 |
| Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 479 |
| Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 480 |
| Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 481 |
| Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 483 |
| Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 484 |
| Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 485 |
| Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 486 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 3. Datenschnitt..... | 489 |
| Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 3. Datenschnitt..... | 490 |
| Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 3. Datenschnitt | 493 |
| Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 3. Datenschnitt | 494 |
| Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 495 |
| Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt | 496 |
| Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>EMA-Definition</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 497 |
| Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>EMA-Definition</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 498 |
| Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt .. | 500 |
| Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 501 |
| Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 502 |
| Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 503 |
| Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt..... | 505 |
| Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt | 506 |
| Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt | 511 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 512 |
| Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 513 |
| Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 514 |
| Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , 3. Datenschnitt..... | 515 |
| Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , 3. Datenschnitt..... | 516 |
| Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , 3. Datenschnitt..... | 517 |
| Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt | 518 |
| Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 519 |
| Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt | 520 |
| Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 521 |
| Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 3. Datenschnitt..... | 522 |
| Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 3. Datenschnitt..... | 523 |
| Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 3. Datenschnitt..... | 527 |
| Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 3. Datenschnitt | 528 |
| Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt | 529 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 530 |
| Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 535 |
| Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 3. Datenschnitt..... | 536 |
| Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 537 |
| Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 538 |
| Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt..... | 539 |
| Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt..... | 540 |
| Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>>60 ml/min</i> , 3. Datenschnitt | 541 |
| Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>\leq60 ml/min</i> , 3. Datenschnitt..... | 542 |
| Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 3. Datenschnitt..... | 543 |
| Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 3. Datenschnitt | 544 |
| Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , 3. Datenschnitt | 550 |
| Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 3. Datenschnitt..... | 551 |
| Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , 3. Datenschnitt | 552 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 3. Datenschnitt..... | 553 |
| Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , 3. Datenschnitt | 554 |
| Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 1</i> , 3. Datenschnitt | 555 |
| Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS \geq2</i> , 3. Datenschnitt | 556 |
| Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 557 |
| Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 558 |
| Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt | 559 |
| Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>\geq75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt..... | 560 |
| Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 3. Datenschnitt..... | 561 |
| Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 3. Datenschnitt | 562 |
| Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 563 |
| Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 564 |
| Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 585 |
| Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 586 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 3. Datenschnitt..... | 589 |
| Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 3. Datenschnitt..... | 590 |
| Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 3. Datenschnitt..... | 591 |
| Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 3. Datenschnitt..... | 592 |
| Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Pneumonie (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 3. Datenschnitt..... | 599 |
| Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Pneumonie (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nord Amerika</i> , 3. Datenschnitt | 600 |
| Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ermüdung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 601 |
| Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ermüdung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 602 |
| Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 3. Datenschnitt..... | 603 |
| Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 3. Datenschnitt..... | 604 |
| Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt | 605 |
| Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 606 |
| Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt..... | 607 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt | 608 |
| Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 3. Datenschnitt | 609 |
| Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 3. Datenschnitt..... | 610 |
| Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt | 611 |
| Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥75 Jahre</i> , 3. Datenschnitt | 612 |
| Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 613 |
| Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 3. Datenschnitt..... | 614 |
| Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE - Zytopenie</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 3. Datenschnitt..... | 616 |
| Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE - Zytopenie</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 3. Datenschnitt..... | 617 |
| Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i><30 ml/min</i> , 3. Datenschnitt | 619 |
| Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i>30 bis <60 ml/min</i> , 3. Datenschnitt..... | 620 |
| Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i>60 bis <90 ml/min</i> , 3. Datenschnitt..... | 621 |
| Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i>≥90 ml/min</i> , 3. Datenschnitt | 622 |
| Abbildung 4-222: Flowchart zur Studie MAIA (3. Datenschnitt: 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben 19.02.2021; Safety-Population)..... | 775 |

Abkürzungsverzeichnis

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

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

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| HRQoL | gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life) |
| IAT | indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test) |
| IB | Investigator's Brochure |
| IBDQ | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire |
| ICH | International Conference on Harmonisation |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IDMC | Independent Data Monitoring Committee |
| IFM | Intergroupe Français du Myélome |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgD | Immunglobulin D |
| IgE | Immunglobulin E |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgM | Immunglobulin M |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISS | Internationales Staging System (International Staging System) |
| ITT | Intention to treat |
| i.v. | intravenös |
| IWRS | Interactive Web Response System |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| KPS | Karnofsky Performance Status |
| l | Liter |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| m ² | Quadratmeter |
| MCID | minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference) |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 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 |
| mind. | mindestens |
| ml | Milliliter |
| MM | Multipl. Myelom |
| mmol | Millimol |
| MMRM | gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement) |
| M-Protein | monoklonales Protein |
| MRD | minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease) |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl gültiger Ereignisse |
| N | Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population |
| n. b. | nicht berichtet |
| n.d. | Subgruppenanalyse nicht durchgeführt |
| NA | nicht abschätzbar |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| NCT | National Clinical Trial |
| NDMM TE | neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. eine ASCT erhielten |
| NDMM TIE | neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als <u>nicht</u> geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. <u>keine</u> ASCT erhielten |
| NYHA | New York Heart Association |
| o. g. | oben genannt |
| O.I.s. | OncologyInformationService |

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

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

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

Datenquellen

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

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

behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Folgende Endpunkte werden in der Studie MAIA erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

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

Da für den Endpunkt MRD Negativitätsrate keine Ergebnisse für den präsentierten Datenschnitt vorliegen, entfällt die Darstellung dieses Endpunktes im vorliegenden Dossier.

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

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

Für die Studie MAIA werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der im Studienprotokoll präspezifizierten 2. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens berichtet. Für diesen Datenschnitt (19.02.2021) liegen Ergebnisse für alle in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt. Der Zusatznutzen wird anhand dieses Datenschnittes abgeleitet, da dieser die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.

4.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Mit einer um ca. 20 Monate längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der MAIA Studie ergibt sich im vorliegenden präspezifizierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil im *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Dies ist besonders bemerkenswert, da die Studie MAIA mit über 700 Patienten vergleichsweise groß ist und daher eine robuste Ergebnissicherheit aufweist. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt zum 3. Datenschnitt 56,18 Monate. Das mediane *Gesamtüberleben* wird in keinem der Behandlungsarme erreicht. Im Vergleich der Studienarme ergibt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität werden aus den patientenrelevanten Endpunkten *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* abgeleitet. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt *PFS* dargestellt.

EQ-5D VAS

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen gibt es signifikante Unterschiede in der Symptomskala *Schmerz*, der Symptomskala *Dyspnoe* und der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Schmerz* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 39,42 Monate und im Kontrollarm 17,97 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 21,5 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 31 %.

Schmerzen sind ein häufiges Symptom bei der Diagnose des Multiplen Myeloms, die hauptsächlich durch Knochenschmerzen verursacht werden und ca. 60 % der Patienten betreffen (1). Die Schmerztherapie orientiert sich dabei an dem WHO-Stufenschema (2), wobei Schmerzpatienten in der ersten Stufe ein Nicht-Opioid allein oder in Kombination ggf. mit Adjuvantien erhalten. Bei Fortbestehen der Schmerzen soll in der zweiten Stufe ein schwaches Opioid ggf. in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien gegeben werden. Bestehen die Schmerzen dann immer noch, so kommen in der dritten Stufe starke Opioide ggf. in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien zum Einsatz.

Da bereits zu Beginn der Studie MAIA 51 % der Patienten mit Opioiden therapiert worden sind, und sich dieser Anteil im Laufe der Studie auf 70 % der Patienten (3) erhöht, ist das Symptom Schmerz in der Population der Studie MAIA als ein für die Patienten relevantes, schweres Symptom einzuschätzen. Eine um ca. 21,5 Monate verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung durch die Behandlung mit Daratumumab ist daher ebenfalls als besonders relevant einzuschätzen.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 29,01 Monate und im Kontrollarm 15,74 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 13,3 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 22 %.

In der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine *Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten* zu erleiden, um 33 %.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

In der Studie MAIA zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Der Median wird in diesem Endpunkt im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 42,38 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm mit Daratumumab der einer Risikoreduktion von 53 % entspricht.

PFS

In der Studie MAIA zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 34,43 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 46 %.

Gesamtschau

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit patientenrelevanten Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie MAIA wird deutlich, dass sich der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik bis zu über einem Jahr. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

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

4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Physische Funktion* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 45,47 Monate und im Kontrollarm 21,52 Monate. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Physischen Funktion* zu erleiden, um 23 %. Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 10,68 Monate und im Kontrollarm 7,52 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 3 Monate und die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Sozialen Funktion* zu erleiden um 18 %. Ferner zeigt sich ebenfalls für die *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* eine numerische Überlegenheit zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Gesamtschau

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

4.1.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie MAIA zeigt sich zum 3. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten von schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente). Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich damit insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bzw. bei *den Therapieabbrüchen*.

Bei der Gesamtrate der *Jeglichen UE*, die ergänzend dargestellt wird, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

Für *Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Nachteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Zunahme des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 37 %.

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Reduktion des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 58 %.

Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapieoption verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie generell als patientenrelevant erachtet. Wenn bei Therapieregimen aus mehreren Komponenten das gesamte Regime abgesetzt wird, ist das offensichtlich mit dem Verlust des wirksamen Regimes verbunden, weshalb die Auswertung insbesondere der UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, eine im Rahmen der Nutzenbewertung interpretierbare und aussagekräftige Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

In Anhang 4-I sind die Ergebnisse zu den Auswertungen der SOC und PT aus dem hier vorgelegten 3. Datenschnitt und dem im vorherigen Nutzendossier der Studie MAIA (4) präsentierten 2. Datenschnitt gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich ein sehr konsistentes Bild zwischen beiden Datenschnitten. Unterschiede zwischen den Datenschnitten zeigen sich sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Daratumumab in einzelnen SOC und PT und sind insgesamt ausgeglichen. Dies gilt gleichermaßen für die im vorangegangenen MAIA Nutzendossier definierten spezifischen UE („SpUE“), die ebenfalls im Anhang 4-I dargestellt sind.

UE von besonderem Interesse

AESI SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

Die Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (5). Sie sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

AESI PT-Aggregation Zytopenie / PT-Aggregation Neutropenie / PT-Aggregation Anämie / PT-Aggregation Lymphopenie

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

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

In der PT-Aggregation *Anämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

In der PT-Aggregation *Lymphopenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Lymphopenie* wird ausschlaggebend jeweils durch den PT *Lymphopenie* verursacht.

Klinische Betrachtung

Eine Neutropenie kann zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine vor allem bakteriell bedingte Infektion führen, wie z. B. den PT *Infektion der oberen Atemwege* oder *Pneumonie*. Sie kann auch bis hin zur Ausbildung einer febrilen Neutropenie und einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Es treten jedoch keine Unterschiede in den PT *Febrile Neutropenie*, *Neutropenische Sepsis* oder *Neutropenische Infektion* zwischen den Behandlungsarmen auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Neutropenie* sowie dem PT *Neutropenie* Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Eine Anämie der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* geht immer mit einer Therapiebedürftigkeit einher. Die Verringerung der Anämie führt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab zu weniger Transfusionen von Erythrozyten im Vergleich zum Kontrollarm (5). In der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab keine Therapieabbrüche und ein Therapieabbruch im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* Vorteile in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

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

Klinische Betrachtung

In dieser PT-Aggregation tritt im Behandlungsarm mit Daratumumab ein Therapieabbruch aller Komponenten und keine im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser PT-Aggregation ein Vorteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI Infusionsreaktionen

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

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend bei erster Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (6, 7). *Infusionsreaktionen* treten überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf (5). Die unerwünschten Ereignisse der *Infusionsreaktionen* führen in zwei Fällen zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente. Insgesamt zeigt sich in den *Infusionsreaktionen* ein Nachteil vor allem in *Jegliche unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI Sekundärmalignome

In dem Endpunkt *Sekundärmalignome* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

Bei der detaillierten Betrachtung der aufgetretenen Sekundärmalignome zeigt sich, dass die häufig auftretenden Krebsentitäten Neubildungen der Haut wie Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome sind (8). Die deutlich längere Beobachtungsdauer im Behandlungsarm mit Daratumumab führt auch zu einer längeren Exposition mit Lenalidomid. Es ist bekannt, dass Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome gehäuft bei einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason auftreten, wie in der Produktinformation der EMA für das Arzneimittel Revlimid® aufgeführt wird (9).

Gesamtschau

Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung bei der MAIA Studie ein konsistentes Bild der Verträglichkeit bzgl. der Ergebnisse bei den Gesamtraten und der Betrachtung auf der SOC und PT-Ebene. Die vermehrt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und AESI sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei sich aus der Gesamtbetrachtung weder ein Zusatznutzen noch ein höherer Schaden ergibt.

4.1.5 Subgruppenanalysen

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

4.1.6 Gesamtbewertung

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

| |
|--|
| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt |
| Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Gesamtüberleben |
| NA vs. NA Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,53; 0,86]; p = 0,0014 |
| Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 7, MCID \geq 10 und Schwellenwert 15 |
| Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10 |
| <i>Schmerz – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> 39,42 vs. 17,97 Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,86]; p = 0,0009 <i>Dyspnoe – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> 29,01 vs. 15,74 Monate HR = 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,96]; p = 0,0190 <i>Finanzielle Schwierigkeiten – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> NA vs. NA Monate HR = 0,67; 95 %-KI: [0,50; 0,89]; p = 0,0055 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie |
| NA vs. 42,38 Monate |

| |
|---|
| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd) |
| HR = 0,47; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p<0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) |
| NA vs. 34,43 Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,66]; p < 0,0001 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen |
| EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung MCID ≥ 10 |
| Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung / Verschlechterung, MCID ≥ 10 |
| <i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> 45,47 vs. 21,52 Monate HR = 0,77; 95 %-KI: [0,62; 0,96]; p = 0,0217 |
| <i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> 10,68 vs. 7,52 Monate HR = 0,82; 95 %-KI: [0,67; 0,99]; p = 0,0448 |
| Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen höheren Schaden |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| 12,85 vs. 9,82 Monate HR = 0,93; 95 %-KI: [0,79; 1,11]; p = 0,4342 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) |
| 0,72 vs. 1,91 Monate HR = 1,37; 95 %-KI: [1,17; 1,60]; p < 0,0001 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) |
| NA vs. NA Monate HR = 0,42; 95 %-KI: [0,29; 0,60]; p < 0,0001 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) |
| 40,44 vs. 48,10 Monate HR = 1,18; 95 %-KI: [0,94; 1,48]; p = 0,1621 |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) |
| <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,02; 1,71]; p = 0,0355 |
| <i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> D-Rd: n/N = 153/364; (42,0 %) |

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd) |
|---|
| PT-Aggregation <i>Zytopenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7,72 vs. 14,06 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,64]; p = 0,0016 |
| PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 23,75 vs. NA Monate HR = 1,59; 95 %-KI: [1,28; 1,99]; p < 0,0001 |
| PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,45; 95 %-KI: [1,00; 2,09]; p = 0,0482 |
| PT-Aggregation <i>Anämie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 0,61; 95 %-KI: [0,43; 0,85]; p = 0,0041 |
| PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,48; 0,97]; p = 0,0341 |
| Sekundärmalignome <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,50; 95 %-KI: [1,04; 2,17]; p = 0,0315 |
| Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; NA: nicht abschätzbar; PT: Preferred Term; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus. |

Die Ergebnisse der Studie MAIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit eindeutigen und bedeutsamen Vorteilen in der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

In der Kategorie **Verträglichkeit** zeigen sich in der Studie MAIA für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Vor- und Nachteile, wobei sich insgesamt in dieser Kategorie weder ein Zusatznutzen noch ein höherer Schaden ergibt.

Die Ergebnisse des vorliegenden präspezifizierten Datenschnitts der Studie MAIA zeigen in der Gesamtschau in allen Nutzenkategorien konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab. Zusätzlich zur signifikanten Reduktion des Sterberisikos werden Vorteile in patienten-relevanten Endpunkten der Morbidität und der Lebensqualität erzielt. Insgesamt ergibt sich aufgrund der robusten Ergebnissicherheit und einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (6, 7).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.06.2019 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (10) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2019-B-097) (11). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

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

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

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (12, 13) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit). Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind und die gemäß der Zulassung in Frage kommen (6, 7).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (6, 7).

Dosierung

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen von Daratumumab zur intravenösen respektive subkutanen Anwendung (Stand: Juli 2021) (6, 7) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 verabreicht. Entsprechend Protokollamendment INT-8 (03.04.2020) können die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes an Tag 1 eines jeden Zyklus auf eine körperlsgewichtsabhängige Dosierung von 1800 mg s.c. umgestellt werden.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.06.2019 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (10) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2019-B-097) (11). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

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

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

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (12, 13) sind zur Bewertung des Zusatznutzens in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

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

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

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

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|----------------------------|--|---|---|
| Patientenpopulation | E1 Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind | A1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend | Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (6, 7) |
| Intervention | E2 Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | A2 Intervention abweichend | Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (6, 7) |
| Dosierung | E3 Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gemäß der Beschreibung zu diesem Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Daratumumab (6, 7) | A3 Dosierung abweichend | Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (6, 7) |
| Vergleichstherapie | E4 Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison | A4 Vergleichstherapie abweichend | Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch am 27.06.2019 (11) |
| Endpunkte | E5 Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit | A5 | Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 |

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|--|---|---|--|
| | | | Abs. 7 VerfO des G-BA |
| Studiendesign | E6 Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) | A6 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind | RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar |
| Studiendauer | E7 Jede Studiendauer | A7 Nicht anwendbar | Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist |
| Publikationstyp | E8 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation | A8 Keine Primärpublikation, Reviewartikel, Abstract, Poster | Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA |
| Studienstatus | E9 Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen | A9 Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse | |
| Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung. | | | |

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 07.09.2021). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von ProQuest[®] jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* verwendet (14, 15). Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (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/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; <https://trialsearch.who.int>) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Daratumumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 10.09.2021). Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Eine Dokumentation der Suchstrategie nach Ergebnisberichten in Clinical Data (Suchportal der *European Medicines Agency*) und dem AMIS ist nicht erforderlich. Die gefundenen Einträge in diesen Datenbanken enthielten zum Recherchezeitpunkt am 10.09.2021 keine relevanten Ergebnisberichte.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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: 06.08.2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Daratumumab) und der Handelsname (Darzalex[®]) sowie die Produktbezeichnung (HuMax-CD38; HuMaxCD38) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die gescreenten Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern, welche keine als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachteten RCT enthalten, sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-8 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

C: Ergebnissicherheit

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

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

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.1.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie MAIA erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010.

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

Das Design der Studie MAIA, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 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 Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Herkunft
- Gewicht
- Größe
- Körperoberfläche

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

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)
- Messbare Erkrankung
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium
- Zeit von Diagnose bis Randomisierung
- Zahl der lytischen Knochenläsionen
- Myelom-assoziierte Osteopenie
- Anzahl extramedulläre Plasmozytome
- Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Zytogenetisches Risikoprofil

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

In der eingeschlossenen Studie MAIA werden folgende Endpunkte erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

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

- Verträglichkeit

Da für den Endpunkt MRD Negativitätsrate keine Ergebnisse für den präsentierten Datenschnitt vorliegen, entfällt die Darstellung dieses Endpunktes im vorliegenden Dossier.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses *Tod*, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie dar (16). Auch in nicht onkologischen Anwendungsgebieten wird die Verlängerung des Überlebens als essenzielles Therapieziel gesehen. Das Gesamtüberleben wird unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben und ist klar definiert (Tod unabhängig von der Ursache zählt als Ereignis).

Validität / Operationalisierung

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

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

Morbidität

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

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt.

Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression

Patientenrelevanz

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist ein weiteres Therapieziel die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit bzw. des progressionsfreien Überlebens (PFS)* (1). *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Eintreten der Krankheitsprogression). *PFS* wird von der EMA und der FDA neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (17, 18). Das *PFS* ist insbesondere klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (19).

Auch die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist ein in vielen Studien verwendeter und akzeptierter Endpunkt. Er wird wie das *PFS* vielfach erhoben, um das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom zu prognostizieren (20). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression ein wichtiger Parameter für die Kontrolle der Therapie. Das damit bestimmbare Fortschreiten der Erkrankung ist Indikator bei der Überprüfung, ob eine Rezidivtherapie erforderlich ist.

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

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *PFS* wird in der dargestellten Studie MAIA operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (21-23) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird in der dargestellten Studie MAIA operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (21-23) oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.

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

Beide Endpunkte basieren auf Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression, deren Validität infolge der Nutzung der IMWG-Kriterien (21-23) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Endpunkte *PFS* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression* gegeben.

Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (1). Das *Ansprechen* auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Es gibt Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen bzw. deren Verschwinden bildet sich primär in einer Senkung des M-Proteins im Blut oder Serum ab. Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen. Somit ist die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Die Endpunkte sind relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie.

Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die *Dauer des Ansprechens* auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sowohl die Art bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (24) und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten.

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

Validität / Operationalisierung

Die *Gesamtansprechrates* ist in der dargestellten Studie MAIA operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (21-23) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben. Diese Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (1). Die Validität der das *Ansprechen* betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der dargestellten Studie MAIA und operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* \geq VGPR und \geq CR sind entsprechend operationalisiert.

Die *Dauer des Ansprechens* ist in der dargestellten Studien MAIA operationalisiert für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (partielles Ansprechen (partial response, PR)) oder besser) als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. Beide Endpunkte basieren auf Ansprechen und Krankheitsprogression, deren Validität infolge der Nutzung der IMWG-Kriterien (21-23) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Endpunkte *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR) und *Dauer des Ansprechens* gegeben.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Patientenrelevanz

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

Bei Vorliegen mindestens eines der in den CRAB-Kriterien festgelegten Grenzwerte liegen myelombedingte Endorganschäden vor, die gemäß der DGHO-Leitlinie eine Behandlung indizieren (1). Durch das Messen der Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A) und Knochenbeteiligung (B) wird ein großer Teil der Symptomatik erfasst. Dabei markieren die Grenzwerte jeweils einen Zustand, in dem ein hohes Risiko für das Auftreten von den Patienten belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen besteht oder diese bereits vorliegen.

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

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (25) wird angeführt, dass die „Verringerung von Krankheitssymptomen oder die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten oder zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen [ist] entscheidend“ ist. Im Einklang damit wird die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, die den Zeitpunkt einer vorliegenden oder drohenden relevanten Symptomatik markiert, als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Validität / Operationalisierung

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

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (25) weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin. Dadurch wird nicht die Patientenrelevanz des Endpunktes an sich infrage gestellt. Die Schwierigkeiten in der Operationalisierung, die vor allem in der Dokumentation der patientenindividuellen Therapieentscheidung liegen, könnten jedoch die Quantifizierung des Zusatznutzens aufgrund dieses Endpunktes beeinträchtigen.

EQ-5D VAS

Das Erhebungsinstrument EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein patientenberichtetes generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente bildet die visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (26), unter anderem für Deutschland (27).

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 (28)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität / Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (29). Der G-BA hat das Instrument mit beiden Komponenten bereits anerkannt (3). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (30). Die nachfolgende Darstellung der Validität und der Operationalisierung beschränkt sich auf die EQ-5D VAS, da in dem vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird.

Die EQ-5D VAS wurde von König et al. in einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und Short Form-36 (SF-36) sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (31). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (31) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (32), Ösophaguskarzinom (33)). Eine Validierungsstudie mit Patienten mit Multiplem Myelom ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung weder für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L noch für die EQ-5D VAS bekannt. Als generisches Instrument ist die EQ-5D VAS vom G-BA in den Tragenden Gründen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Ibrutinib (34)) und auch bei anderen Formen der Amyloidose (z. B. Tafamidis (35), Patisiran (36)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden.

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

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

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (37). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (38), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Es werden zum einen Responderanalysen mit der von Pickard et al. (39) validierten MCID von 7 und 10 Punkten präsentiert. Zum anderen werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 6.0 (38) beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet.

EORTC QLQ-C30

Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.

Symptomskalen:

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

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

Funktionsskalen:

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

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

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).

Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (40) 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.

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (11) als patientenrelevant. Die mittels des onkologiespezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (41)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (37)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z.B. Elotuzumab (42), Carfilzomib (43), Daratumumab (44, 45) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität / Operationalisierung

Eine der ersten Veröffentlichungen zum EORTC QLQ-C30 in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (46). 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 (47) 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 (48). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (46) 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 (49). 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 (50). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test / Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

Auch für Patienten mit Multiplem Myelom ist das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 validiert (51). Die Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplem Myelom erhalten vor der Behandlung und in den Monaten 1, 6, 12, 24, 36 und 48 das Erhebungsinstrument zum Ausfüllen. Das zur Bestimmung der Reliabilität herangezogene Cronbach's alpha liegt für alle Skalen mit Ausnahme der Rollenfunktion oberhalb von 0,7, sodass die Reliabilität gegeben ist. Die klinische Validität ist ebenfalls gegeben, da die Skalen des Erhebungsinstrumentes in der Lage sind zwischen dem Krankheitsstadium des Patienten (WHO-Status, Stadium nach Durie&Salmon) zu unterscheiden. Die Responsivität des Instruments ist ebenfalls gegeben, da sich die Veränderung des klinischen Status durch die Therapie (Ansprechen, Stabile Erkrankung, Krankheitsprogression) durch das Erhebungsinstrument widerspiegelt. Somit gilt der EORTC QLQ-C30 auch für Patienten mit Multiplem Myelom reliabel und valide.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. In der dargestellten Studie MAIA wird die Änderung der einzelnen Skalen des Erhebungsinstrumentes unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:

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

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (37). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (38), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Es werden 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Beschreibung des Erhebungsinstrumentes ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (10) 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 (41)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (37)) und somit auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (42), Carfilzomib (43), Daratumumab (44, 45)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität / Operationalisierung

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

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

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

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (10).

Validität / Operationalisierung

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

Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden in der dargestellten Studie MAIA 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 elektronischen Erhebungsbogens (electronic Case report Form, eCRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der jüngsten Version (hier: 20.0) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Kodierung der *Unerwünschten Ereignisse* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

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

- *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
- *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ohne Schwellenwert
- *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* ohne Schwellenwert

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

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

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

- **Intention to treat-Population:**
definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- **Safety-Population:**
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig).
- **Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR:**
definiert als die Population mit bewertbarem Ansprechen, die mindestens eine PR erreicht haben.

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

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

| Studienpopulation | D-Rd | Rd | Gesamt | Angewendet auf folgende Endpunkte |
|---|------|-----|--------|--|
| Intention to treat-Population | 368 | 369 | 737 | PFS, Ansprechrates (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR), Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR), EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen |
| Safety-Population | 364 | 365 | 729 | Sicherheit und Verträglichkeit |
| Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR | 342 | 301 | 643 | Dauer des Ansprechens |
| Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale). Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52-54). | | | | |

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

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

In der Studie MAIA werden die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

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

Für die Endpunkte **PFS**, **Zeit bis zur Krankheitsprogression**, **Zeit bis zum ersten Ansprechen** ($\geq PR$, $\geq VGPR$, $\geq CR$), **Dauer des Ansprechens** und **Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie** erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben.

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

Die Auswertung der **patientenberichteten Endpunkte** erfolgt unter Verwendung von klinischen Relevanzschwellen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) anhand der ITT-Population. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es werden die Effektmaße OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. 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 geschätzt. Die Darstellung der zeitadjustierten Analyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (MAIA) 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.

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der gezogenen Schlussfolgerungen unter Variation methodischer Faktoren. In der dargestellten Studie MAIA werden im Statistischen Analyseplan präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *PFS* und für den sekundären Endpunkt *Ansprechrate* für frühere Datenschnitte durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum 1. und 2. Datenschnitt sind konsistent zu den im vorherigen Dossier dargestellten primären Analyseergebnissen (4, 5). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher ausschließlich die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie MAIA berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

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

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

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MAIA

| Subgruppe | Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung) | Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i> | Endpunkte <i>Verträglichkeit</i> |
|----------------|---|--|-------------------------------------|
| Geschlecht | <ul style="list-style-type: none"> männlich weiblich | x | x |
| Alter | <ul style="list-style-type: none"> <75 Jahre ≥75 Jahre | x | x |
| Ethnie | <ul style="list-style-type: none"> weiß andere | x | x |
| Region | <ul style="list-style-type: none"> Nordamerika andere | x | x |
| Nierenfunktion | <ul style="list-style-type: none"> >60 ml/min ≤60 ml/min | x | e) |
| | <ul style="list-style-type: none"> <30 ml/min 30 bis <60 ml/min 60 bis <90 ml/min ≥90 ml/min | e) | x |
| Leberfunktion | <ul style="list-style-type: none"> normal beeinträchtigt^a | x | x |
| ISS-Stadium | <ul style="list-style-type: none"> Stadium I Stadium II Stadium III | x | e) |

| Subgruppe | Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung) | Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i> | Endpunkte <i>Verträglichkeit</i> |
|---|---|--|-------------------------------------|
| Myelomtyp | <ul style="list-style-type: none"> • IgG • Nicht-IgG | x | e) |
| Zytogenetisches Risiko | <ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko ^b • Standardrisiko | x | e) |
| ECOG-PS | <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS 0 • ECOG-PS 1 • ECOG-PS ≥ 2 | x | e) |
| EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) | <ul style="list-style-type: none"> • EMA-Population ^c • Nicht-EMA- Population ^d | x | x |

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

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

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

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

e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zur Studie MAIA aufgeführt (52-54).

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).

Zur Überprüfung der Eignung der gesamten Studienpopulation in Hinblick auf das angestrebte Anwendungsgebiet wird die folgende Subgruppe betrachtet:

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

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

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

- Patienten 65-69 Jahre mit ECOG 0-1

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

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

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

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

Bei der Subgruppe **Alter** ist der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥75 Jahre* sowohl für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte festgelegt und ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Abgrenzung und sind sinnvoll, da so altersspezifische Unterschiede erkannt werden könnten.

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

Bei der Subgruppe **Nierenfunktion** ist der Trennpunkt eine Kreatinin-Clearance von *>60 ml/min vs. ≤60 ml/min* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Für die Sicherheitsendpunkte sind bei dieser Subgruppe die Trennpunkte *<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min* festgelegt. Bei beiden Subgruppenanalysen entsprechen die Trennpunkte den gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet und ergeben sich aus der Definition der Einschränkungen für die Nierenfunktion (55).

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

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

Bei der Subgruppe **ISS** sind die Trennpunkte *ISS I vs. ISS II vs. ISS III* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt und sind zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (1).

Bei der Subgruppe **Myelomtyp** ist der Trennpunkt *IgG vs. Nicht-IgG* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Sie ergibt sich aus der Häufigkeitsverteilung der Myelom-Isotypen. IgG ist mit ca. 52 % die mit Abstand häufigste Form des Multiplen Myeloms (56).

Bei der Subgruppe **Zytopenetisches Risiko** ist der Trennpunkt *Hochrisiko vs. Standardrisiko* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (1).

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

Die Subgruppe **EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“** ist post hoc definiert. Die Operationalisierung richtet sich nach den von der EMA festgelegten Kriterien für die Nichteignung für eine ASCT und umfasst a) Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 oder c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-PS (57, 58). Die Ergebnisse in dieser Gruppe werden den Ergebnissen der Patienten gegenübergestellt, die diese Kriterien nicht erfüllen (Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1). Für diese Subgruppe wird im Weiteren für die Trennpunkte die Bezeichnung *EMA-Population vs. Nicht-EMA-Population* verwendet.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Eine Übersicht über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist für die Studie MAIA der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Subgruppenanalysen für die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen dargestellt.

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

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

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

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

Für den Endpunkt *Ansprechrate* wird 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. Die Berechnung erfolgt nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares*-Test angegeben.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (38) liegt bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (52-54) und in Anhang 4-J dargestellt.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

¹² Schöttker B, 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.

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|--|---|
| MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172) | ja | ja | laufend (Rekrutierung beendet) | ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019 3. Datenschnitt: 19.02.2021 | Daratumumab- Lenalidomid- Dexamethason vs. Lenalidomid- Dexamethason |
| Abkürzungen: vs.: versus | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand 07.09.2021.

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

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend. | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

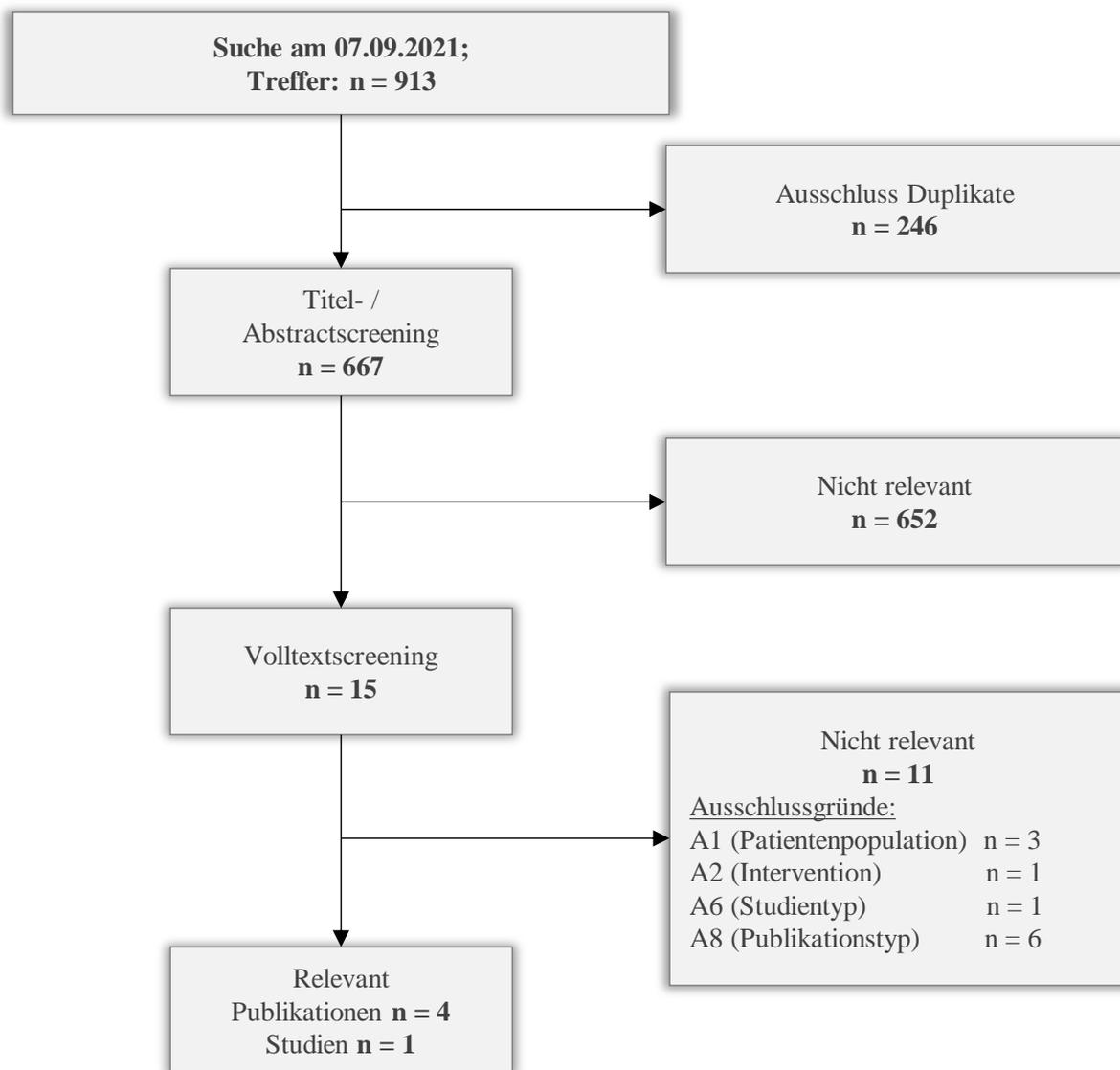


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche ProQuest® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 07.09.2021). Im ersten Schritt erfolgt eine allgemeine Suche nach RCT mit Daratumumab in der Indikation Multiples Myelom, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 913 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=246) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 667 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung des D-Rd Regimes selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 652 Publikationen für die Bewertung des D-Rd Regimes im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 15 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen vier der im Volltext gesichteten Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen 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 4 relevante Publikationen (59-62), die sich auf die klinische Studie MAIA bezieht (Abbildung 4-1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172) | clinicaltrials.gov: NCT02252172 (63) ICTRP: NCT02252172 DRKS00007830 2014-002273-11 (64- 68) EU-CTR: EudraCT 2014- 002273-11 (69) | ja | ja | laufend (Rekrutierung beendet) |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial.</p> | | | | |

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

Die Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand 10.09.2021. 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; <https://trialsearch.who.int>), dem Arzneimittelinformationssystem AMIS (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) und dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10.09.2021). Gemäß Anforderung des G-BA erfolgt die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie mit dem Regime D-Rd. Diese Studie wurde auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert (Tabelle 4-7). Die Studie MAIA wird in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR gefunden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--|---|---|---|
| MAIA (54767414 MMY3008, NCT022521 72) | Dossier, Modul 1 (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (70) Dossier, Modul 3A (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (71) Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (4) IQWiG Nutzenbewertung (A20-14) (72, 73) | Ja | Ja | Ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. | | | | |

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 06.08.2021.

Zur Bewertung der Kombination D-Rd im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet ergibt die Suche auf der Internetseite des G-BA eine relevante Studie.

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 4.3.1.3.2.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172) | ja | ja | nein | ja (5, 74, 75) | ja (63-69) | ja (4, 59-62, 70-73) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.3.2.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|---|--|--|--|
| MAIA (54767414MMY 3008, NCT02252172) | RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv- kontrolliert, multizentrisch, Phase III | Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosisschemo- therapie mit autologer Stammzelltrans- plantation nicht geeignet sind (<65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, ≥65 Jahre) | D-Rd: N=368 Rd: N=369 | Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Mediane Behandlungsdauer: <i>3. Datenschnitt:</i> D-Rd-Arm: 47,54 Monate Rd-Arm: 22,57 Monate Mediane Nachbeobachtungsdauer: <i>3. Datenschnitt:</i> Gesamtüberleben (ITT-Population): D-Rd-Arm: 56,608 Monate Rd-Arm: 55,918 Monate Gesamt: 56,181 Monate PRO-Endpunkte EQ-5D (ITT-Population): D-Rd-Arm: 43,778 Monate Rd-Arm: 22,768 Monate Gesamt: 32,936 Monate PRO-Endpunkte EORTC (ITT-Population): D-Rd-Arm: 44,649 Monate | Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): Australien (9) Belgien (3) Dänemark (3) Deutschland (14) Frankreich (45) Großbritannien (14) Irland (2) Israel (4) Italien (4) Kanada (8) Niederlande (3) Österreich (4) Schweden (7) USA (56) Studienzeitraum: Studienaufnahme: 10.03.2015 Studie laufend (Rekrutierung beendet) Datenschnitte: <i>1. Datenschnitt:</i> 24.09.2018 <i>2. Datenschnitt:</i> 10.06.2019 | Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • PFS Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheits- progression • Anteil der Studienteilnehmer mit CR • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD- Negativität • PFS2 • Gesamtüberleben • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR • Gesamtansprech- rate ORR (≥PR) • Anteil der Studienteilnehmer |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|---|---|---|--------------------------------------|---|
| | | | | Rd-Arm: 22,834 Monate Gesamt: 33,380 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-Rd-Arm: 48,493 Monate Rd-Arm: 23,524 Monate Gesamt: 33,643 Monate | 3. Datenschnitt: 19.02.2021 | mit VGPR oder besser <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Rd in Hochrisikogruppen • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit Rd • Pharmakokinetik von Daratumumab |

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

| Studie | Studiendesign <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 |
|---|---|--|---|---|-----------------------------------|---|
| | | | | | | in Kombination mit Rd • Immunogenität von Daratumumab Explorative Endpunkte: • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität |
| <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; etc. et cetera; ggf.: gegebenenfalls; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); ORR: Gesamtansprechrare (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); USA: United States of America; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008 (5), Janssen-Zusatzanalysen (52-54).</p> | | | | | | |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Interventionsarm | Kontrollarm | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|---|--|---|
| MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172) | <p>D-Rd-Arm:</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c Tag 1 +</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p> | <p>Rd-Arm:</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheits- progression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheits- progression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p> | <p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Acetaminophen (Paracetamol):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • <u>Antihistaminikum (Diphenhydramin)</u> 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent mit Ausnahme von Promethazin i.v.) ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion; Hat der Studienteilnehmer bis Zyklus 6 keine Infusionsreaktion entwickelt und ist er intolerant gegenüber Antihistaminika, so sind Modifikationen nach Ermessen des Prüf arztes möglich • <u>Dexamethason</u> 40 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. bis zu ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Für Studienteilnehmer >75 Jahre oder mit einem BMI <18,5 können 20 mg Dexamethason verabreicht werden. Dexamethason kann durch ein gleichwertiges mittel-wirkendes oder lang-wirkendes Kortikosteroid substituiert werden. An denjenigen Tagen, an denen die Studienteilnehmer die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, wird Dexamethason nicht zu |

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

| Studie | Interventionsarm | Kontrollarm | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc. |
|--|------------------|-------------|---|
| | | | inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD) |
| Abkürzungen: COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m ² : Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; p.o.: per os; Rd: Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Studienprotokoll 54767414MMY3008 (76) | | | |

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

| MAIA (ITT-Population) | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Charakteristika | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Demografische Charakteristika | | | |
| Alter | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Jahre MW (SD) | 74,0 (5,44) | 74,2 (5,66) | 74,1 (5,55) |
| Median | 73,0 | 74,0 | 73,0 |
| Spannweite | (50; 90) | (45; 89) | (45; 90) |
| <65 Jahre n (%) | 4 (1,1 %) | 4 (1,1 %) | 8 (1,1 %) |
| 65-<70 Jahre n (%) | 74 (20,1 %) | 73 (19,8 %) | 147 (19,9 %) |
| 70-<75 Jahre n (%) | 130 (35,3 %) | 131 (35,5 %) | 261 (35,4 %) |
| ≥75 Jahre n (%) | 160 (43,5 %) | 161 (43,6 %) | 321 (43,6 %) |
| Geschlecht | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Männlich n (%) | 189 (51,4 %) | 195 (52,8 %) | 384 (52,1 %) |
| Weiblich n (%) | 179 (48,6 %) | 174 (47,2 %) | 353 (47,9 %) |
| Ethnizität | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Spanisch oder lateinamerikanisch n (%) | 11 (3,0 %) | 12 (3,3 %) | 23 (3,1 %) |
| Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%) | 347 (94,3 %) | 352 (95,4 %) | 699 (94,8 %) |
| Unbekannt n (%) | 6 (1,6 %) | 3 (0,8 %) | 9 (1,2 %) |
| Nicht berichtet n (%) | 4 (1,1 %) | 2 (0,5 %) | 6 (0,8 %) |

| MAIA (ITT-Population) | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Charakteristika | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Rasse | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Weiß n (%) | 336 (91,3 %) | 339 (91,9 %) | 675 (91,6 %) |
| Schwarz oder afroamerikanisch n (%) | 12 (3,3 %) | 16 (4,3 %) | 28 (3,8 %) |
| Asiatisch n (%) | 3 (0,8 %) | 2 (0,5 %) | 5 (0,7 %) |
| Amerik., Indianer oder Einwohner Alaskas n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%) | 0 | 1 (0,3 %) | 1 (0,1 %) |
| Andere n (%) ^a | 6 (1,6 %) | 6 (1,6 %) | 12 (1,6 %) |
| Unbekannt n (%) | 2 (0,5 %) | 1 (0,3 %) | 3 (0,4 %) |
| Nicht berichtet n (%) | 9 (2,4 %) | 4 (1,1 %) | 13 (1,8 %) |
| Gewicht | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Gewicht MW kg (SD) | 75,1 (16,66) | 74,0 (15,21) | 74,5 (15,95) |
| Median kg | 72,1 | 72,9 | 72,3 |
| Spannweite kg | (45; 152) | (39; 140) | (39; 152) |
| <50 kg n (%) | 9 (2,4 %) | 13 (3,5 %) | 22 (3,0 %) |
| 50-64 kg n (%) | 96 (26,1 %) | 93 (25,2 %) | 189 (25,6 %) |
| 65-84 kg n (%) | 168 (45,7 %) | 184 (49,9 %) | 352 (47,8 %) |
| ≥85 kg n (%) | 95 (25,8 %) | 79 (21,4 %) | 174 (23,6 %) |
| Größe | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Größe MW cm (SD) | 166,2 (9,25) | 166,1 (9,53) | 166,1 (9,39) |
| Median cm | 166,0 | 166,0 | 166,0 |
| Spannweite cm | (137; 193) | (144; 192) | (137; 193) |
| Körperoberfläche | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Körperoberfläche MW m ² (SD) | 1,854 (0,2326) | 1,840 (0,2224) | 1,847 (0,2275) |
| Median m ² | 1,830 | 1,817 | 1,826 |
| Spannweite m ² | (1,34; 2,73) | (1,27; 2,61) | (1,27; 2,73) |
| ECOG-PS zu Baseline | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| 0 n (%) | 127 (34,5 %) | 123 (33,3 %) | 250 (33,9 %) |
| 1 n (%) | 178 (48,4 %) | 187 (50,7 %) | 365 (49,5 %) |
| ≥2 n (%) | 63 (17,1 %) | 59 (16,0 %) | 122 (16,6 %) |

| MAIA (ITT-Population) | | | |
|---|--------------|--------------|---------------|
| Charakteristika | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | |
| Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC-Test) | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| IgG n (%) | 241 (65,5 %) | 246 (66,7 %) | 487 (66,1 %) |
| IgA n (%) | 70 (19,0 %) | 71 (19,2 %) | 141 (19,1 %) |
| IgM n (%) | 1 (0,3 %) | 1 (0,3 %) | 2 (0,3 %) |
| IgD n (%) | 2 (0,5 %) | 4 (1,1 %) | 6 (0,8 %) |
| IgE n (%) | 0 | 1 (0,3 %) | 1 (0,1 %) |
| Leichtketten n (%) | 46 (12,5 %) | 38 (10,3 %) | 84 (11,4 %) |
| Kappa n (%) | 19 (5,2 %) | 21 (5,7 %) | 40 (5,4 %) |
| Lambda n (%) | 21 (5,7 %) | 13 (3,5 %) | 34 (4,6 %) |
| FLC Kappa n (%) ^b | 6 (1,6 %) | 4 (1,1 %) | 10 (1,4 %) |
| FLC Lambda n (%) ^c | 0 | 0 | 0 |
| Biklonal n (%) | 8 (2,2 %) | 8 (2,2 %) | 16 (2,2 %) |
| Messbare Erkrankung | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| IgG n (%) ^d | 225 (61,1 %) | 231 (62,6 %) | 456 (61,9 %) |
| IgA n (%) ^d | 65 (17,7 %) | 66 (17,9 %) | 131 (17,8 %) |
| Andere n (%) ^{d,e} | 9 (2,4 %) | 10 (2,7 %) | 19 (2,6 %) |
| Nur Urin n (%) | 40 (10,9 %) | 34 (9,2 %) | 74 (10,0 %) |
| Nur Serum FLC n (%) | 29 (7,9 %) | 28 (7,6 %) | 57 (7,7 %) |
| ISS ^f | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| I n (%) | 98 (26,6 %) | 103 (27,9 %) | 201 (27,3 %) |
| II n (%) | 163 (44,3 %) | 156 (42,3 %) | 319 (43,3 %) |
| III n (%) | 107 (29,1 %) | 110 (29,8 %) | 217 (29,4 %) |
| Zeit von Diagnose bis Randomisierung | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Monate MW (SD) | 1,38 (1,503) | 1,29 (1,404) | 1,33 (1,454) |
| Median Monate | 0,95 | 0,89 | 0,92 |
| Spannweite Monate | (0,1; 13,3) | (0,0; 14,5) | (0,0; 14,5) |
| Zahl der lytischen Knochenläsionen | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| keine | 100 (27,2 %) | 93 (25,2 %) | 193 (26,2 %) |
| 1-3 n (%) | 103 (28,0 %) | 97 (26,3 %) | 200 (27,1 %) |

| MAIA (ITT-Population) | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Charakteristika | D-Rd | Rd | Gesamt |
| 4-10 n (%) | 88 (23,9 %) | 90 (24,4 %) | 178 (24,2 %) |
| >10 n (%) | 77 (20,9 %) | 89 (24,1 %) | 166 (22,5 %) |
| Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiertes Osteopenie | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Ja n (%) | 96 (26,1 %) | 101 (27,4 %) | 197 (26,7 %) |
| Nein n (%) | 272 (73,9 %) | 268 (72,6 %) | 540 (73,3 %) |
| Anzahl extramedullärer Plasmazytome | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| 0 n (%) | 353 (95,9 %) | 360 (97,6 %) | 713 (96,7 %) |
| ≥1 n (%) | 15 (4,1 %) | 9 (2,4 %) | 24 (3,3 %) |
| Auswertbare Knochenmarkbeurteilung | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| Ja n (%) | 368 (100,0 %) | 369 (100,0 %) | 737 (100,0 %) |
| Nein n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat) | | | |
| N | 368 | 369 | 737 |
| <10 n (%) | 13 (3,5 %) | 12 (3,3 %) | 25 (3,4 %) |
| 10-30 n (%) | 170 (46,2 %) | 158 (42,8 %) | 328 (44,5 %) |
| >30 n (%) | 185 (50,3 %) | 199 (53,9 %) | 384 (52,1 %) |
| Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie) | | | |
| N | 166 | 178 | 344 |
| <10 n (%) | 5 (3,0 %) | 9 (5,1 %) | 14 (4,1 %) |
| 10-30 n (%) | 70 (42,2 %) | 60 (33,7 %) | 130 (37,8 %) |
| >30 n (%) | 91 (54,8 %) | 109 (61,2 %) | 200 (58,1 %) |
| Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat) | | | |
| N | 350 | 347 | 697 |
| <10 n (%) | 32 (9,1 %) | 36 (10,4 %) | 68 (9,8 %) |
| 10-30 n (%) | 171 (48,9 %) | 155 (44,7 %) | 326 (46,8 %) |
| >30 n (%) | 147 (42,0 %) | 156 (45,0 %) | 303 (43,5 %) |

| MAIA (ITT-Population) | | | |
|---|--------------|--------------|---------------|
| Charakteristika | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Zytopenetisches Risikoprofil | | | |
| N | 319 | 323 | 642 |
| Standardrisiko n (%) | 271 (85,0 %) | 279 (86,4 %) | 550 (85,7 %) |
| Hochrisiko n (%) ^g | 48 (15,0 %) | 44 (13,6 %) | 92 (14,3 %) |
| del17p | 25 (7,8 %) | 29 (9,0 %) | 54 (8,4 %) |
| t(4;14) | 21 (6,6 %) | 12 (3,7 %) | 33 (5,1 %) |
| t(14;16) | 4 (1,3 %) | 5 (1,5 %) | 9 (1,4 %) |
| <p>a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „Andere“ aufgeführt.</p> <p>b: Umfasst auch Patienten ohne positive Immunfixation, bei denen aber durch einen FLC-Test der Nachweis von FLC Kappa erbracht wurde.</p> <p>c: Umfasst auch Patienten ohne positive Immunfixation, bei denen aber durch einen FLC-Test der Nachweis von FLC Lambda erbracht wurde.</p> <p>d: Umfasst Patienten mit messbarer Erkrankung in Serum und Urin.</p> <p>e: Umfasst Patienten mit IgD, IgM, IgE und biklonalen Antikörpern.</p> <p>f: Die Einteilung nach ISS basiert auf der Kombination aus Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.</p> <p>g: Hochrisiko ist definiert als positiv für del17p, t(4;14), t(14;16) im FISH-Test oder bei der Karyotypisierung. Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.</p> <p>Prozentsätze werden aus der Anzahl n der Patienten in jeder Gruppe mit den verfügbaren Daten N als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; m²: Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 3 und Tabelle 4 (5).</p> | | | |

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfer verblindet sind. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression und damit relativer Endpunkte erfolgen anhand eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus und werden somit verblindet ausgewertet.

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

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

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

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

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

Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation

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

Für neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom ist grundsätzlich zwischen zwei Therapieoptionen zu entscheiden: Zum einen kommt eine Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation und ggf. Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in Betracht, zum anderen eine weniger intensive und den Patienten weniger belastende Therapieoption, in der nur eine Induktionstherapie verabreicht wird. Die intensivere Therapie mit ASCT weist die besseren Studienergebnisse hinsichtlich der Rate kompletter Remissionen, Ansprechtiefe und progressionsfreier Überlebenszeit auf und ist daher die bevorzugte Therapie (1). Aufgrund der höheren physischen und psychischen Belastung kommt allerdings nur ein Teil der Patienten für diese Therapieoption in Frage. Kann die ASCT nicht durchgeführt werden, weil z. B. Kontraindikationen bestehen, kommen andere Myelomtherapien zum Einsatz. Zum Zeitpunkt der Konzeption der Studie MAIA wurde in den meisten europäischen Ländern eine strikte Altersgrenze von maximal 64 Jahren und die Abwesenheit von schweren Komorbiditäten zur Beurteilung einer Eignung für eine ASCT verwendet. In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurden daher in der Studie MAIA Patienten eingeschlossen, die entweder 65 Jahre oder älter waren oder – wenn sie jünger als 65 Jahre alt waren – schwere Komorbiditäten aufwiesen. In der Zwischenzeit wird in den meisten europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, das biologische Alter mit guten Organfunktionen, also keine strikte Altersgrenze, und das Fehlen weiterer bedeutsamer Komorbiditäten zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT verwendet (1).

Analysen von deutschen Versorgungsdaten

Einleitung

Um zu prüfen, ob die Studienteilnehmer in der Studie MAIA auch nach heutigen Maßstäben im deutschen Versorgungskontext noch als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind, wurden deutsche Versorgungsdaten aus zwei unabhängigen Datenquellen verwendet: eine Analyse von Krankenkassendaten (77) sowie Daten des Versorgungsforschungsprojekts TherapieMonitor Multiples Myelom (78).

Die Analyse der Krankenkassendaten erfolgte über die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank beinhaltet zu wissenschaftlichen Analysezwecken eine Stichprobe aus ca. 75 Krankenversicherungen mit einem Datensatz von ca. 4,9 Millionen Versicherten, welcher insgesamt ca. 5,6 % der gesamten GKV-Versicherten umfasst. Dieser Datensatz repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (79). In der vorliegenden Krankenkassendatenanalyse wurden der Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom analysiert, die im Rahmen ihrer Erstlinienbehandlung entweder keine oder eine ASCT erhalten haben (77).

Das Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor Multiples Myelom von O.I.s. ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung von Patienten mit Multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach durchgeführt worden ist, mit dem Ziel, die Versorgungsrealität in der Therapie des Multiplen Myeloms in Deutschland abzubilden und zu analysieren. Die Stichprobe aus dem TherapieMonitor weist eine hohe Repräsentativität und somit auch eine hohe externe Validität auf. Die Daten des TherapieMonitor Multiples Myelom zeigen den Anteil an Patienten, die von den behandelnden Ärzten als nicht geeignet bzw. geeignet für ein ASCT eingeschätzt wurden (78).

Ergebnisse

In der Studie MAIA wurden Patienten unter 65 Jahren nur eingeschlossen, wenn bedeutsame Komorbiditäten vorlagen. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen deutschen Leitlinien (1). Daher werden diese Patienten, die 1,1 % der gesamten Studienpopulation ausmachen, als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-13.

Tabelle 4-13: Übersicht Altersverteilung in der Studie MAIA

| Alterskohorten | Anteile % (n/N) |
|--|------------------------|
| <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten | 1,1 % (8/737) |
| ≥65-74 Jahre | 55,3 % (408/737) |
| ≥75 Jahre | 43,6 % (321/737) |

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (80).

Die Versorgungsdaten zeigen übereinstimmend, dass eine ASCT bei Patienten ab 75 Jahren sehr selten zur Anwendung kommen. In den Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom wurde nur ein einziger Patient ab 75 Jahre als geeignet für eine ASCT eingeschätzt und in der Analyse der Krankenkassendaten erhielt kein Patient über 75 Jahre eine ASCT, siehe Tabelle 4-14 (77, 78). Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten ab einem Alter von mindestens 75 Jahren nach aktuellen Maßstäben weitestgehend als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. In der Studie MAIA haben 43,6 % der eingeschlossenen Patienten ein Alter von mindestens 75 Jahren und werden daher als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-13.

Im Weiteren werden Patienten mit einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren untersucht. Von den Patienten, die in der Studie MAIA eingeschlossen wurden, haben insgesamt 55,3 % der Patienten ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, siehe Tabelle 4-13.

Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen in Tabelle 4-14, dass 89,1 % der Patienten dieser Alterskohorte als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden (78). Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt in Tabelle 4-14, dass 72,3 % der Patienten dieser Alterskohorte keine ASCT erhielten (77). Der Anteil der nach deutschen Versorgungsmaßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzenden Patienten mit mindestens 65 bis 74 Jahren in der gesamten Studienpopulation der Studie MAIA beträgt somit 49,3 % (auf Datenbasis TherapieMonitor) bzw. 40,0 % (auf Basis Krankenkassendaten), siehe Tabelle 4-15.

Tabelle 4-14: Ergebnisse zur deutschen Versorgungsrealität

| Datenbasis | Alter | Anzahl an NDMM TIE (%) | Anzahl an NDMM TE (%) | Anteil an NDMM TIE 65-74 Jahre in % |
|--------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| TherapieMonitor O.I.s. | Gesamt | 911 (76,3 %) | 283 (23,7 %) | 89,1 % |
| | <65 | 68 (75,3 %) | 207 (75,3 %) | |
| | 65-69 | 287 (82,0 %) | 63 (18,0 %) | |
| | 70-74 | 324 (96,4 %) | 12 (3,6 %) | |
| | ≥75 | 232 (99,6 %) | 1 (0,4 %) | |
| | 65-69 mit ECOG ≤1 | 136 (69,4 %) | 60 (30,6 %) | |
| Analyse der Krankenkassendaten | Gesamt | 239 (65,8 %) | 124 (34,2 %) | 72,3 % |
| | <65 | 32 (25,6 %) | 93(74,4 %) | |
| | 65-69 | 24 (54,5 %) | 20 (45,5 %) | |
| | 70-74 | 57 (83,8 %) | 11 (16,2 %) | |
| | ≥75 | 126 (100 %) | 0 (0 %) | |

Abkürzungen: ASCT: Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation; NDMM TE: neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. eine ASCT erhielten; NDMM TIE: neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. keine ASCT erhielten; O.I.s.: OncologyInformationService.
Quelle: TherapieMonitor Multiples Myelom O.I.s (78), Analyse der Krankenkassendaten (77).

In Tabelle 4-15 werden diese Ergebnisse der einzelnen Anteile der Alterskohorten der gesamten Studienpopulation von 737 Patienten der MAIA zusammengetragen. Es zeigt sich, dass unter Berücksichtigung der Patienten unter 65 Jahren mit bedeutsamen Komorbiditäten, die in der Studie MAIA 1,1 % ausmachen, Patienten mit mindestens 65 bis 74 Jahren, die zwischen 40,0 % und 49,3 % ausmachen und der Patienten mit mindestens 75 Jahren, die 43,6 % ausmachen, insgesamt zwischen 84,7 % - 94,0 % der Patienten entsprechend aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind.

Tabelle 4-15: Anteil an nicht geeigneten Patienten anhand Versorgungsdaten

| Alterskohorten | Anteile aller Patienten in % (n/N) | Anteile an <u>nicht</u> geeigneten Patienten in % |
|---|---------------------------------------|--|
| <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten | 1,1 % (8/737) | 1,1 % |
| ≥65-74 Jahre | 55,3 % (408/737) | 40,0 % - 49,3 % |
| ≥75 Jahre | 43,6 % (321/737) | 43,6 % |
| Gesamt | 100 % (737/737) | 84,7 % - 94,0 % |

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (80), TherapieMonitor Multiples Myelom O.I.s (78), Analyse der Krankenkassendaten (77).

Der Anteil an Studienpatienten in der Studie MAIA, bei dem die Nichteignung für eine ASCT infrage gestellt werden könnte, lässt sich also in einer Größenordnung von ca. 6 % - 15 % abschätzen.

EMA-Zusatzanalyse

Einleitung

Aufgrund der Veränderungen der Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT in Europa (81), wurden im Rahmen der Zulassungserweiterungen von Daratumumab in der Kombination Rd zusätzliche Analysen der Ergebnisse der EMA berichtet. Mithilfe dieser EMA-Zusatzanalyse wurde die Repräsentativität der Studienpopulation der Studie MAIA in Bezug auf die Zulassungspopulation überprüft. Die EMA hat in dem Zulassungsprozess die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie MAIA mit denen der jeweiligen EMA-Zusatzanalyse verglichen (57, 58). Dabei stellte die EMA fest, dass die Ergebnisse konsistent sind, und bewertete daher auf Basis der gesamten Studienpopulation das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Studie MAIA. In der EMA-Zusatzanalyse wurde eine Subgruppe mit folgender Definition präsentiert: Alter ≥ 70 Jahre oder das Vorhandensein von Komorbiditäten oder ein ECOG-PS=2. Die Operationalisierung der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* umfasst für (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ / EMA-Population*) a) Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS=2 und c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-Status. Nicht berücksichtigt werden Patienten zwischen 65 und 69 Jahren mit Komorbiditäten, da im Nachhinein anhand der dokumentierten Krankheitsgeschichte eine Nichteignung für eine ASCT aufgrund von Komorbiditäten nicht zweifelsfrei abgeleitet werden konnte. Die Subgruppe (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ / Nicht-EMA-Population*) umfasst Patienten 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition

Der Tabelle 4-16 ist zu entnehmen, dass die Patientencharakteristika der Subgruppe *EMA-Definition* „ASCT-Nichteignung“ mit den Patientencharakteristika der Studienpopulation der Studie MAIA für alle Merkmale außer denjenigen, die zur Bildung der Subgruppe herangezogen worden sind (Alter und ECOG-Status), sehr gut übereinstimmen. Somit besteht kein zusätzliches Verzerrungspotenzial bei der Bildung der Subgruppe und eine mögliche Unsicherheit in Bezug auf die Gesamtpopulation wird verringert.

Tabelle 4-16: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (MAIA) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)

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

| | Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population) | | | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population | | |
|--|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|
| | D-Rd | Rd | Gesamt | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Herkunft („race“) | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 305 | 307 | 612 |
| Weiß n (%) | 336 (91,3 %) | 339 (91,9 %) | 675 (91,6 %) | 280 (91,8 %) | 282 (91,9 %) | 562 (91,8 %) |
| Schwarz oder afroamerikanisch n (%) | 12 (3,3 %) | 16 (4,3 %) | 28 (3,8 %) | 11 (3,6 %) | 13 (4,2 %) | 24 (3,9 %) |
| Asiatisch n (%) | 3 (0,8 %) | 2 (0,5 %) | 5 (0,7 %) | 2 (0,7 %) | 2 (0,7 %) | 4 (0,7 %) |
| Naive Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%) | 0 | 1 (0,3 %) | 1 (0,1 %) | 0 | 0 | 0 |
| Andere n (%) a | 6 (1,6 %) | 6 (1,6 %) | 12 (1,6 %) | 5 (1,6 %) | 6 (2,0 %) | 11 (1,8 %) |
| Unbekannt n (%) | 2 (0,5 %) | 1 (0,3 %) | 3 (0,4 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,3 %) | 2 (0,3 %) |
| Nicht berichtet n (%) | 9 (2,4 %) | 4 (1,1 %) | 13 (1,8 %) | 6 (2,0 %) | 3 (1,0 %) | 9 (1,5 %) |
| Gewicht | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 305 | 307 | 612 |
| <50 kg n (%) | 9 (2,4 %) | 13 (3,5 %) | 22 (3,0 %) | 8 (2,6 %) | 12 (3,9 %) | 20 (3,3 %) |
| 50-64 kg n (%) | 96 (26,1 %) | 93 (25,2 %) | 189 (25,6 %) | 81 (26,6 %) | 78 (25,4 %) | 159 (26,0 %) |
| 65-85 kg n (%) | 168 (45,7 %) | 184 (49,9 %) | 352 (47,8 %) | 140 (45,9 %) | 160 (52,1 %) | 300 (49,0 %) |
| >85 kg n (%) | 95 (25,8 %) | 79 (21,4 %) | 174 (23,6 %) | 76 (24,9 %) | 57 (18,6 %) | 133 (21,7 %) |
| Gewicht MW kg (SD) | 75,13 (16,657) | 73,96 (15,214) | 74,55 (15,951) | 74,99 (16,839) | 73,21 (14,725) | 74,10 (15,826) |
| Median kg | 72,10 | 72,90 | 72,30 | 72,10 | 71,60 | 72,00 |
| Spannweite kg | (45,0; 151,6) | (39,0; 139,5) | (39,0; 151,6) | (45,0; 151,6) | (39,0; 117,5) | (39,0; 151,6) |
| Größe | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 305 | 307 | 612 |
| Größe MW cm (SD) | 166,2 (9,25) | 166,1 (9,53) | 166,1 (9,39) | 166,2 (9,15) | 165,8 (9,23) | 166,0 (9,19) |
| Median cm | 166,0 | 166,0 | 166,0 | 166,0 | 165,9 | 165,9 |
| Spannweite cm | (137; 193) | (144; 192) | (137; 193) | (137; 193) | (144; 192) | (137; 193) |
| Körperoberfläche | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 305 | 307 | 612 |
| Körperoberfläche MW cm (SD) | 1,854 (0,2326) | 1,840 (0,2224) | 1,847 (0,2275) | 1,852 (0,2345) | 1,829 (0,2171) | 1,841 (0,2261) |

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

| | Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population) | | | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population | | |
|--|---|-----------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|
| | D-Rd | Rd | Gesamt | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Median cm | 1830 | 1817 | 1826 | 1833 | 1803 | 1818 |
| Spannweite cm | (1,34; 2,73) | (1,27; 2,61) | (1,27; 2,73) | (1,34; 2,73) | (1,27; 2,42) | (1,27; 2,73) |
| ECOG-PS zu Baseline | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 305 | 307 | 612 |
| 0 n (%) | 127 (34,5 %) | 123 (33,3 %) | 250 (33,9 %) | 94 (30,8 %) | 97 (31,6 %) | 191 (31,2 %) |
| 1 n (%) | 178 (48,4 %) | 187 (50,7 %) | 365 (49,5 %) | 149 (48,9 %) | 151 (49,2 %) | 300 (49,0 %) |
| 2 n (%) | 63 (17,1 %) | 59 (16,0 %) | 122 (16,6 %) | 62 (20,3 %) | 59 (19,2 %) | 121 (19,8 %) |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | | | | |
| Myelom-Typ (Immundefixation oder Serum-FLC) | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| IgG n (%) | 241 (65,5 %) | 246 (66,7 %) | 487 (66,1 %) | 206 (67,1 %) | 203 (66,6 %) | 409 (66,8 %) |
| IgA n (%) | 70 (19,0 %) | 71 (19,2 %) | 141 (19,1 %) | 56 (18,2 %) | 60 (19,7 %) | 116 (19,0 %) |
| IgM n (%) | 1 (0,3 %) | 1 (0,3 %) | 2 (0,3 %) | 0 | 0 | 0 |
| IgD n (%) | 2 (0,5 %) | 4 (1,1 %) | 6 (0,8 %) | 3 (1,0 %) | 2 (0,7 %) | 5 (0,8 %) |
| IgE n (%) | 0 | 1 (0,3 %) | 1 (0,1 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,2 %) |
| FLC n (%) | 46 (12,5 %) | 38 (10,3 %) | 84 (11,4 %) | 33 (10,7 %) | 32 (10,5 %) | 65 (10,6 %) |
| FLC Kappa n (%) | 19 (5,2 %) | 21 (5,7 %) | 40 (5,4 %) | 19 (6,2 %) | 14 (4,6 %) | 33 (5,4 %) |
| FLC Lambda n (%) | 21 (5,7 %) | 13 (3,5 %) | 34 (4,6 %) | 11 (3,6 %) | 14 (4,6 %) | 25 (4,1 %) |
| Biklonal n (%) | 8 (2,2 %) | 8 (2,2 %) | 16 (2,2 %) | 8 (2,6 %) | 8 (2,6 %) | 16 (2,6 %) |
| Messbare Erkrankung^b | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| Serum | | | | | | |
| IgG n (%) | 225 (61,1 %) | 231 (62,6 %) | 456 (61,9 %) | 193 (62,9 %) | 189 (62,0 %) | 382 (62,4 %) |
| IgA n (%) | 65 (17,7 %) | 66 (17,9 %) | 131 (17,8 %) | 53 (17,3 %) | 56 (18,4 %) | 109 (17,8 %) |
| Andere ^c n (%) | 9 (2,4 %) | 10 (2,7 %) | 19 (2,6 %) | 9 (2,9 %) | 8 (2,6 %) | 17 (2,8 %) |

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

| | Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population) | | | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population | | |
|---|---|-----------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|
| | D-Rd | Rd | Gesamt | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Nur Urin n (%) | 40 (10,9 %) | 34 (9,2 %) | 74 (10,0 %) | 27 (8,8 %) | 29 (9,5 %) | 56 (9,2 %) |
| Nur Serum FLC n (%) | 29 (7,9 %) | 28 (7,6 %) | 57 (7,7 %) | 25 (8,1 %) | 23 (7,5 %) | 48 (7,8 %) |
| ISS^d | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| I n (%) | 98 (26,6 %) | 103 (27,9 %) | 201 (27,3 %) | 81 (26,4 %) | 71 (23,3 %) | 152 (24,8 %) |
| II n (%) | 163 (44,3 %) | 156 (42,3 %) | 319 (43,3 %) | 129 (42,0 %) | 145 (47,5 %) | 274 (44,8 %) |
| III n (%) | 107 (29,1 %) | 110 (29,8 %) | 217 (29,4 %) | 97 (31,6 %) | 89 (29,2 %) | 186 (30,4 %) |
| Zeit von Diagnose bis Randomisierung | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| MW Monate (SD) | 1,38 (1,503) | 1,29 (1,404) | 1,33 (1,454) | 1,28 (1,297) | 1,37 (1,539) | 1,33 (1,423) |
| Median Monate | 0,95 | 0,89 | 0,92 | 0,89 | 0,95 | 0,92 |
| Spannweite Monate | (0,1; 13,3) | (0,0; 14,5) | (0,0; 14,5) | (0,0; 9,2) | (0,1; 13,3) | (0,0; 13,3) |
| Zahl der lytischen Knochenläsionen | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| keine | 100 (27,2 %) | 93 (25,2 %) | 193 (26,2 %) | 79 (25,7 %) | 86 (28,2 %) | 165 (27,0 %) |
| 1-3 n (%) | 103 (28,0 %) | 97 (26,3 %) | 200 (27,1 %) | 78 (25,4 %) | 77 (25,2 %) | 155 (25,3 %) |
| 4-10 n (%) | 88 (23,9 %) | 90 (24,4 %) | 178 (24,2 %) | 70 (22,8 %) | 73 (23,9 %) | 143 (23,4 %) |
| >10 n (%) | 77 (20,9 %) | 89 (24,1 %) | 166 (22,5 %) | 80 (26,1 %) | 69 (22,6 %) | 149 (24,3 %) |
| Myelom-assoziierte Osteopenie | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| Ja n (%) | 96 (26,1 %) | 101 (27,4 %) | 197 (26,7 %) | 84 (27,4 %) | 83 (27,2 %) | 167 (27,3 %) |
| Nein n (%) | 272 (73,9 %) | 268 (72,6 %) | 540 (73,3 %) | 223 (72,6 %) | 222 (72,8 %) | 445 (72,7 %) |
| Anzahl extramedulläre Plasmozytome | | | | | | |

| | Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population) | | | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population | | |
|---|---|------------------|------------------|---|------------------|------------------|
| | D-Rd | Rd | Gesamt | D-Rd | Rd | Gesamt |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| 0 n (%) | 353 (95,9 %) | 360 (97,6 %) | 713 (96,7 %) | 302 (98,4 %) | 293 (96,1 %) | 595 (97,2 %) |
| ≥1 n (%) | 15 (4,1 %) | 9 (2,4 %) | 24 (3,3 %) | 5 (1,6 %) | 12 (3,9 %) | 17 (2,8 %) |
| Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| Ja n (%) | 368 (100,0 %) | 369 (100,0 %) | 737 (100,0 %) | 307 (100,0 %) | 305 (100,0 %) | 612 (100,0 %) |
| Nein n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat) | | | | | | |
| N | 368 | 369 | 737 | 307 | 305 | 612 |
| <10 n (%) | 13 (3,5 %) | 12 (3,3 %) | 25 (3,4 %) | 10 (3,3 %) | 8 (2,6 %) | 18 (2,9 %) |
| 10-30 n (%) | 170 (46,2 %) | 158 (42,8 %) | 328 (44,5 %) | 131 (42,7 %) | 145 (47,5 %) | 276 (45,1 %) |
| >30 n (%) | 185 (50,3 %) | 199 (53,9 %) | 384 (52,1 %) | 166 (54,1 %) | 152 (49,8 %) | 318 (52,0 %) |
| Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie) | | | | | | |
| N | 166 | 178 | 344 | 150 | 145 | 295 |
| <10 n (%) | 5 (3,0 %) | 9 (5,1 %) | 14 (4,1 %) | 8 (5,3 %) | 4 (2,8 %) | 12 (4,1 %) |
| 10-30 n (%) | 70 (42,2 %) | 60 (33,7 %) | 130 (37,8 %) | 49 (32,7 %) | 60 (41,4 %) | 109 (36,9 %) |
| >30 n (%) | 91 (54,8 %) | 109 (61,2 %) | 200 (58,1 %) | 93 (62,0 %) | 81 (55,9 %) | 174 (59,0 %) |
| Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat) | | | | | | |
| N | 350 | 347 | 697 | 290 | 289 | 579 |
| <10 n (%) | 32 (9,1 %) | 36 (10,4 %) | 68 (9,8 %) | 32 (11,0 %) | 24 (8,3 %) | 56 (9,7 %) |
| 10-30 n (%) | 171 (48,9 %) | 155 (44,7 %) | 326 (46,8 %) | 131 (45,2 %) | 149 (51,6 %) | 280 (48,4 %) |
| >30 n (%) | 147 (42,0 %) | 156 (45,0 %) | 303 (43,5 %) | 127 (43,8 %) | 116 (40,1 %) | 243 (42,0 %) |

| | Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population) | | | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population | | |
|---|---|-----------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|
| | D-Rd | Rd | Gesamt | D-Rd | Rd | Gesamt |
| Zytogenetisches Risikoprofil^e | | | | | | |
| N | 319 | 323 | 642 | 270 | 264 | 534 |
| Standard-Risiko n (%) | 271 (85,0 %) | 279 (86,4 %) | 550 (85,7 %) | 232 (85,9 %) | 225 (85,2 %) | 457 (85,6 %) |
| Hohes Risiko n (%) | 48 (15,0 %) | 44 (13,6 %) | 92 (14,3 %) | 38 (14,1 %) | 39 (14,8 %) | 77 (14,4 %) |
| del17p n (%) | 25 (7,8 %) | 29 (9,0 %) | 54 (8,4 %) | 26 (9,6 %) | 21 (8,0 %) | 47 (8,8 %) |
| t(4;14) n (%) | 21 (6,6 %) | 12 (3,7 %) | 33 (5,1 %) | 10 (3,7 %) | 18 (6,8 %) | 28 (5,2 %) |
| t(14;16) n (%) | 4 (1,3 %) | 5 (1,5 %) | 9 (1,4 %) | 4 (1,5 %) | 2 (0,8 %) | 6 (1,1 %) |
| <p>a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt. b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität. c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper. d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin. e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.</p> <p>Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (80).</p> | | | | | | |

Alter ≥ 70 Jahre

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

Wie zuvor dargestellt, zeigt die deutsche Versorgungsrealität, dass der Anteil an Patienten mit einem Alter von mindestens 75 Jahren, der eine ASCT erhält und damit als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen ist, vernachlässigbar gering ist. Der Anteil an Patienten in der Subgruppe *EMA-Population*, der mindestens 75 Jahre alt ist, beträgt in der Studie MAIA 52,5 % siehe Tabelle 4-17.

Tabelle 4-17: Übersicht Anteil der Patientengruppen an der Subgruppe *EMA-Population*

| Patientengruppen der Subgruppe <i>EMA-Population</i> | Anteile in % (n/N) |
|--|---------------------|
| <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten | 1,3 % (8/612) |
| ≥65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 | 3,6 % (23/612) |
| ≥70-74 Jahre | 42,6 % (261/612) |
| ≥75 Jahre | 52,5 % (321/612) |

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (80).

Entsprechend den von der EMA vorgegebenen Altersgrenzen wird nur der Anteil an Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahren anhand der Versorgungsdaten untersucht, siehe Tabelle 4-14. Die Alterskohorte von Patienten zwischen 70 und 74 Jahren macht in der Studie MAIA 42,6 % der Subgruppe *EMA-Population* aus, siehe Tabelle 4-17. Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 96,4 % der Patienten dieser Alterskohorte als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, siehe Tabelle 4-14. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 83,8 % der Patienten dieser Alterskohorte keine ASCT erhalten, siehe Tabelle 4-14. Der Anteil der nach deutschen Versorgungsmaßstäben als ASCT-ungeeignet einzustufenden Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahren in der Subgruppe *EMA-Population* der Studie MAIA beträgt somit 41,0 % (auf Datenbasis TherapieMonitor) bzw. 35,7 % (auf Basis Krankenkassendaten), siehe Tabelle 4-18 (77, 78)

Komorbiditäten

Alle Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren wurden nur bei vorliegenden bedeutsamen Komorbiditäten in die Studie MAIA eingeschlossen. Alle diese Patienten sind aufgrund der Leitlinie als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen (1). Aufgrund des Kriteriums *Komorbiditäten* werden daher alle Patienten unter 65 Jahren, die in der Studie MAIA 1,3 % in der Subgruppe *EMA-Population* ausmachen, nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-18.

ECOG-PS=2

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

Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren und einem ECOG-PS=2 nur in sehr seltenen Fällen (<1 %) als geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden (78), siehe Tabelle 4-14. Die Patienten der Alterskohorte von mindestens 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS=2 machen in der Studie MAIA 3,6 % der Subgruppe *EMA-Population* aus, siehe Tabelle 4-18. Für den deutschen Versorgungskontext sind sie als grundsätzlich nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen.

In Tabelle 4-18 werden diese Ergebnisse der einzelnen Anteile der Patienten der Subgruppe *EMA-Population* zusammengetragen. Unter Berücksichtigung der Patienten in der Studie MAIA unter 65 Jahren mit bedeutsamen Komorbiditäten, die 1,3 % ausmachen, Patienten mit mindestens 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS=2, die 3,6 % ausmachen, Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahre, die zwischen 41,0 % bis 35,7 % ausmachen sowie der Patienten mit mindestens 75 Jahren, die 52,5 % ausmachen, sind insgesamt zwischen 93,1 % und 98,4 % der Patienten der Subgruppe *EMA-Population* nach aktuellen Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen. In der Subgruppe von „nicht ASCT-geeigneten“ Studienpatienten liegen nahezu unverzerrte Studienergebnisse vor.

Tabelle 4-18: Anteil an nicht geeigneten Patienten in der Subgruppe EMA-Population

| Patientengruppen der Subgruppe <i>EMA-Population</i> | Anteile aller Patienten in % (n/N) | Anteile an <u>nicht</u> geeigneten Patienten entsprechend dem deutschen Versorgungskontext in % |
|---|---|--|
| <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten | 1,3 % (8/612) | 1,3 % |
| ≥65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 | 3,6 % (23/612) | 3,6 % |
| ≥70-74 Jahre | 42,6 % (261/612) | 41,0 % - 35,7 % |
| ≥75 Jahre | 52,5 % (321/612) | 52,5 % |
| Gesamt | 100 % (612/612) | 98,4 % - 93,1 % |

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (80), TherapieMonitor Multiples Myelom O.I.s (78), Analyse der Krankenkassendaten (77).

Dies bedeutet jedoch nicht, dass Studienpatienten mit einem Alter zwischen 65 Jahren und 69 Jahren und einem ECOG-PS von 0 und 1 alle als geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden können und daher nicht der Zulassungspopulation entsprechen. Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 69,4 % der Patienten dieser *Nicht-EMA-Population*, als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden, siehe Tabelle 4-14. In den Krankenkassendaten liegen keine Daten zu ECOG-PS vor, daher können in der Alterskohorte von Patienten mit einem Alter zwischen 65 Jahren und 69 Jahren die Patienten mit einem ECOG-PS=2 nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 54,5 % der Patienten diese Alterskohorte keine ASCT erhielten, siehe Tabelle 4-14.

Ergebnisse

Um besser abschätzen zu können, ob der Einschluss möglicherweise noch für eine ASCT geeignete Patienten die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation beeinflusst, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulationen denen der Subgruppe *EMA-Population*, die eine sehr hohe Übereinstimmung mit der Zielpopulation hat, gegenübergestellt. Die Tabelle 4-19 zeigt die Ergebnisse des aktuellen 3. Datenschnittes der Studie MAIA anhand der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Subgruppe *EMA-Population* auf Endpunktebene.

Tabelle 4-19: Übersicht über die Ergebnisse aus MAIA mit D-Rd vs. Rd

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten | |
|---|---|
| MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd) | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a | Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | |
| NA vs. NA Monate HR=0,675; 95 %-KI: [0,530; 0,860]; p=0,0014 | NA vs. NA Monate HR=0,736; 95 %-KI: [0,571; 0,948]; p=0,0176 |
| Morbidität | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | |
| NA vs. 34,431 Monate HR=0,535; 95 %-KI: [0,435; 0,658]; p<0,0001 | 56,706 vs. 32,854 Monate HR=0,601; 95 %-KI: [0,483; 0,749]; p<0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression | |
| NA vs. 40,871 Monate HR=0,477; 95 %-KI: [0,375; 0,606]; p<0,0001 | NA vs. 40,148 Monate HR=0,543; 95 %-KI: [0,421; 0,701] p<0,0001 |

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten | |
|--|--|
| MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd) | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a | Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a |
| Ansprechen | |
| ≥CR: 51,1 % vs. 30,1 % OR=2.438; 95 %-KI: [1.799; 3.304]; p<0.0001 ≥VGPR: 81,0 % vs. 56,9 % OR=3,277; 95 %-KI: [2,340; 4,589]; p<0,0001 ≥PR: 92,9 % vs. 81,6 % OR=3,000; 95 %-KI: [1,852; 4,858]; p<0,0001 | ≥CR: 49,5 % vs. 30,3 % OR=2.256;95 %-KI: [1,620; 3,142]; p<0,0001 ≥VGPR: 80,0 % vs. 57,0 % OR=3,017; 95 %-KI: [2,104; 4,326]; p<0,0001 ≥PR: 92,1 % vs. 82,1 % OR=2,555; 95 %-KI: [1,536; 4,250]; p=0,0002 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen | |
| 1,051 vs. 1,248 Monate HR=1,548; 95 %-KI: [1,318; 1,817]; p<0,0001 | 1,051 vs. 1,281 Monate HR=1,507; 95 %-KI: [1,269; 1,790]; p<0,0001 |
| Dauer des Ansprechens | |
| NA vs. 43,893 Monate HR=0,498; 95 %-KI: [0,387; 0,641]; p<0,0001 | NA vs. 41,659 Monate HR=0,580; 95 %-KI: [0,443; 0,759]; p<0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie | |
| NA vs. 42,382 Monate HR=0,471; 95 %-KI: [0,374; 0,593]; p<0,0001 | NA vs. 42,415 Monate HR=0,528; 95 %-KI: [0,412; 0,676]; p<0,0001 |
| EQ-5D VAS - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥10 | |
| Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung | Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥10 | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID ≥10 | |
| Schmerz | |
| 39,425 vs. 17,971 Monate HR=0,691; 95 %-KI: [0,555; 0,859]; p=0,0009 | 32,920 vs. 21,322 Monate HR=0,767; 95 %-KI: [0,604; 0,973]; p=0,0290 |
| Dyspnoe | |
| 29,010 vs. 15,737 Monate HR=0,777; 95 %-KI: [0,630; 0,960]; p=0,0190 | 26,546 vs. 15,704 Monate HR=0,788; 95 %-KI: [0,629; 0,989]; p=0,0395 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | |
| NA vs. NA Monate HR=0,668; 95 %-KI: [0,502; 0,888]; p=0,0055 | NA vs. NA Monate HR=0,712; 95 %-KI: [0,525; 0,965]; p=0,0285 |
| In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung | In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten | |
|--|--|
| MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd) | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a | Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥10 | |
| Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung | Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥10 | |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verschlechterung, MCID ≥10 | |
| Physische Funktion | |
| 45,470 vs. 21,520 Monate HR=0,773; 95 %-KI: [0,621; 0,963]; p=0,0217 | 38,242 vs. 21,290 Monate HR=0,627; 95 %-KI: [0,317; 1,010]; p=0,0601 |
| Soziale Funktion, MCID ≥10 | |
| 10,678 vs. 7,524 Monate HR=0,818; 95 %-KI: [0,673; 0,995]; p=0,0448 | 10,480 vs. 7,491 Monate HR=0,806; 95 %-KI: [0,651; 0,999]; p=0,0485 |
| In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung | In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| Verträglichkeit | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | |
| 12,846 vs. 9,823 Monate HR=0,933; 95 %-KI: [0,785; 1,109]; p=0,4342 | 9,429 vs. 9,823 Monate HR=1,045; 95 %-KI: [0,870; 1,255]; p=0,6381 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3 | |
| 0,723 vs. 1,906 Monate HR=1,367; 95 %-KI: [1,171; 1,597]; p<0,0001 | 0,723 vs. 1,906 Monate HR=1,426; 95 %-KI: [1,208; 1,682]; p<0,0001 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | |
| NA vs. NA Monate HR=0,419; 95 %-KI: [0,290; 0,605]; p<0,0001 | NA vs. NA Monate HR=0,438; 95 %-KI: [0,269; 0,712]; p=0,0009 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | |
| 40,444 vs. 48,099 Monate HR=1,176; 95 %-KI: [0,937; 1,477]; p=0,1621 | 37,290 vs. 45,372 Monate HR=1,213; 95 %-KI: [0,947; 1,553]; p=0,1262 |
| UE von besonderem Interesse: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) | |
| NA vs. NA Monate HR=1,318; 95 %-KI: [1,019; 1,705]; p=0,0355 | NA vs. NA Monate HR=1,267; 95 %-KI: [0,960; 1,673]; p=0,0949 |
| UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Infusionsreaktionen (jegliche UE) | |
| Jegliche UE: n/N = 153/364 (42,0 %) | Jegliche UE: n/N = 128/301 (42,5 %) |

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten | |
|--|---|
| MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd) | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a | Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a |
| UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Zytopenie (AE Grad ≥3) | |
| 7,721 vs. 14,062 Monate HR=1,357; 95 %-KI: [1,123; 1,641]; p=0,0016 | 6,177 vs. 13,372 Monate HR=1,300; 95 %-KI: [1,061; 1,593]; p=0,0114 |
| UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Neutropenie (AE Grad ≥3) | |
| 23,754 vs. NA Monate HR=1,594; 95 %-KI: [1,280; 1,985]; p<0,001 | 18,957 vs. 48,559 Monate HR=1,568; 95 %-KI: [1,238; 1,985]; p=0,0002 |
| UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Anämie (AE Grad ≥3) | |
| NA vs. NA Monate HR=0,609; 95 %-KI: [0,434; 0,854]; p=0,0041 | NA vs. NA Monate HR=0,577; 95 %-KI: [0,399; 0,833]; p=0,0033 |
| UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger (jegliche UE) | |
| NA vs. NA Monate HR=0,683; 95 %-KI: [0,480; 0,972]; p=0,0341 | NA vs. NA Monate HR=0,646; 95 %-KI: [0,440; 0,948]; p=0,0255 |
| UE von besonderem Interesse: Sekundärmalignome (jegliche UE) | |
| NA vs. NA Monate HR=1,500; 95 %-KI: [1,037; 2,172]; p=0,0315 | NA vs. NA Monate HR=1,453; 95 %-KI: [0,984; 2,144]; p=0,0602 |
| Spezifische UE ^b : SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jegliche UE) | |
| 4,632 vs. 19,384 Monate HR=1,818; 95 %-KI: [1,818; 2,204]; p<0,0001 | 4,435 vs. 18,168 Monate HR=1,809; 95 %-KI: [1,469; 2,228]; p<0,0001 |
| Spezifische UE ^b : SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SUE) | |
| NA vs. NA Monate HR=0,192; 95 %-KI: [0,056; 0,665]; p=0,0092 | NA vs. NA Monate HR=0,218; 95 %-KI: [0,062; 0,765]; p=0,0174 |
| Spezifische UE ^b : PT Hypertonie (jegliche UE) | |
| NA vs. NA Monate HR=1,760; 95 %-KI: [1,133; 2,735]; p=0,0119 | NA vs. NA Monate HR=1,842; 95 %-KI: [1,131; 2,999]; p=0,6060 |
| Spezifische UE ^b : PT Ermüdung (jegliche UE) | |
| 57,955 vs. NA Monate HR=1,439; 95 %-KI: [1,130; 1,832]; p=0,0032 | 36,041 vs. NA Monate HR=1,538; 95 %-KI: [1,185; 1,996]; p=0,0012 |
| <p>a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 3. Datenschnitt berichtet.</p> <p>b: Auswahl der UE nach SOC und PT entspricht den im vorangegangenen MAIA Nutzendossier definierten spezifischen UE („SpUE“) (4).</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte</p> | |

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten | |
|---|---|
| MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd) | MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a | Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a |
| Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); vs: versus. | |
| Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52-54). | |

Zusammenfassung

Die EMA stellte bei der Bewertung der Zusatzanalyse der Studie MAIA fest, dass die Ergebnisse der dort präsentierten Subgruppe vollständig konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation sind (57, 58). Unter Berücksichtigung der Zusatzanalysen sprach die EMA für die Studie auf Basis der gesamten Studienpopulation eine positive Empfehlung für eine Zulassung aus. Im Zulassungsprozess der EMA wurde der 1. Datenschnitt der Studie MAIA verwendet. Die in Tabelle 4-19 dargestellten Ergebnisse der Gegenüberstellung basieren auf der im Studienprotokoll prädefinierten 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (76). Die Gegenüberstellung der auf diesem aktuellsten Datenschnitt beruhenden Analysen für die EMA-Population mit der Gesamtstudienpopulation zeigt, wie bereits die im vorherigen Nutzendossier dargestellten Ergebnisse (4) und die der EMA für den 1. Datenschnitt vorgelegten Analysen, konsistente Ergebnisse sowohl bei Wirksamkeits- als auch bei Verträglichkeitsendpunkten. Der Verlust der Signifikanz in der *EMA-Population* in einigen Endpunkte kann allein mit dem Powerverlust aufgrund der kleineren Patientenzahl in der Subgruppe schlüssig begründet werden und ist kein Zeichen geringerer Wirksamkeit der Kombination mit Daratumumab.

Gesamtschau

Zur Einschätzung der Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation wurden verschiedene Aspekte untersucht. Zunächst wurde in der Untersuchung der vorliegende Anteil an Patienten der deutschen Versorgungsrealität, die in der ersten Therapielinie keine ASCT erhalten, bzw. als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, zugrunde gelegt. Weiterhin wurde in einer Zusatzanalyse untersucht, wie groß der Anteil an Patienten der Subgruppe *EMA-Population* in der Studie ist, würden nur diese als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt. Dazu wurde ebenfalls in der Untersuchung der vorliegende Anteil an Patienten der deutschen Versorgungsrealität, die in der ersten Therapielinie keine ASCT erhalten, bzw. als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, zugrunde gelegt. Anschließend wurde untersucht, ob die Ergebnisse der Subgruppe *EMA-Population* vergleichbar mit denen der gesamten Studienpopulation sind. Dazu wurden die Ergebnisse gegenübergestellt und deskriptiv verglichen sowie die Subgruppenanalyse diskutiert. Auf Basis von zwei unterschiedlichen Datenquellen kann gezeigt werden, dass in der Studie MAIA 84,7 % – 94,0 % der Studienpopulation nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. In der Subgruppe *EMA-Population* sind in der Studie MAIA 93,1 % – 98,4 % der Studienpatienten nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen und können daher als nahezu unverzerrte Stichproben angesehen werden. Die gesamte Studienpopulation der Studie MAIA und die Subgruppe *EMA-Population* zeigen über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Ergebnisse auf. In den Subgruppenanalysen zeigt sich kein Effektunterschied in der Subgruppe *EMA-Population*. Aufgrund dieser Datenlage ist es unwahrscheinlich, dass die gesamte Studienpopulation durch den Einschluss von Patienten, die möglicherweise als geeignet für eine ASCT einzuschätzen wären verzerrt sind.

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

4.3.1.2.1.3 Intervention

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

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 verabreicht. Entsprechend Protokollamendment INT-8 (03.04.2020) können die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes an Tag 1 eines jeden Zyklus auf eine körperlsgewichtsabhängige Dosierung von 1800 mg s.c. umgestellt werden.

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

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

Lenalidomid

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

Dexamethason

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

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

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

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

In der Studie MAIA beginnt der Einschluss von Studienteilnehmern am 10.03.2015. Eine erste präspezifizierte Interimsanalyse erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 8 Wochen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Für diese Interimsanalyse sind keine statistischen Auswertungen vorgesehen. Eine zweite präspezifizierte Interimsanalyse wird bei Erreichen von 234 Ereignissen den primären Endpunkt *PFS* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten 390 Ereignisse) durchgeführt (1. Datenschnitt vom 24.09.2018). Ein 2. Datenschnitt erfolgt am 10.06.2019 auf Anforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens 9 Monate nach dem 1. Datenschnitt. Eine dritte präspezifizierte Interimsanalyse wird bei Erreichen von 273 Ereignissen den Endpunkt *Gesamtüberleben* betreffend durchgeführt (3. Datenschnitt vom 19.02.2021).

In diesem Dossier werden für die Studie MAIA die Ergebnisse des aktuellen Datenschnittes berichtet. Für den 3. Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle der in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt.

Zum 3. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-Rd-Arm 47,54 Monate und im Rd-Arm 22,57 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 56,181 Monate, für den D-Rd-Arm 56,608 Monate und für den Rd-Arm 55,918 Monate. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 32,936 Monate, für den D-Rd-Arm 43,778 Monate und für den Rd-Arm 22,768 Monate, für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 33,380 Monate, für den D-Rd-Arm 44,649 Monate und für den Rd-Arm 22,834 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 33,643 Monate, für den D-Rd-Arm 48,493 Monate und für den Rd-Arm 23,524 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie MAIA beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 10.03.2015 bis zum 19.02.2021 (3. Datenschnitt). Der 3. Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben dar. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse für alle in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt. Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie und die damit bestmögliche Evidenz.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie MAIA werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

- PFS

Sekundäre Endpunkte

- Zeit bis zur Krankheitsprogression
- Anteil der Studienteilnehmer mit CR

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

Explorative Endpunkte

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

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

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

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

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

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

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

Es liegen für die Studie MAIA keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich bedeutsam 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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

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

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

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); 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 4-22: Operationalisierung von Mortalität - *Gesamtüberleben*

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| MAIA | <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>3. Datenschnitt: 19.02.2021</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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

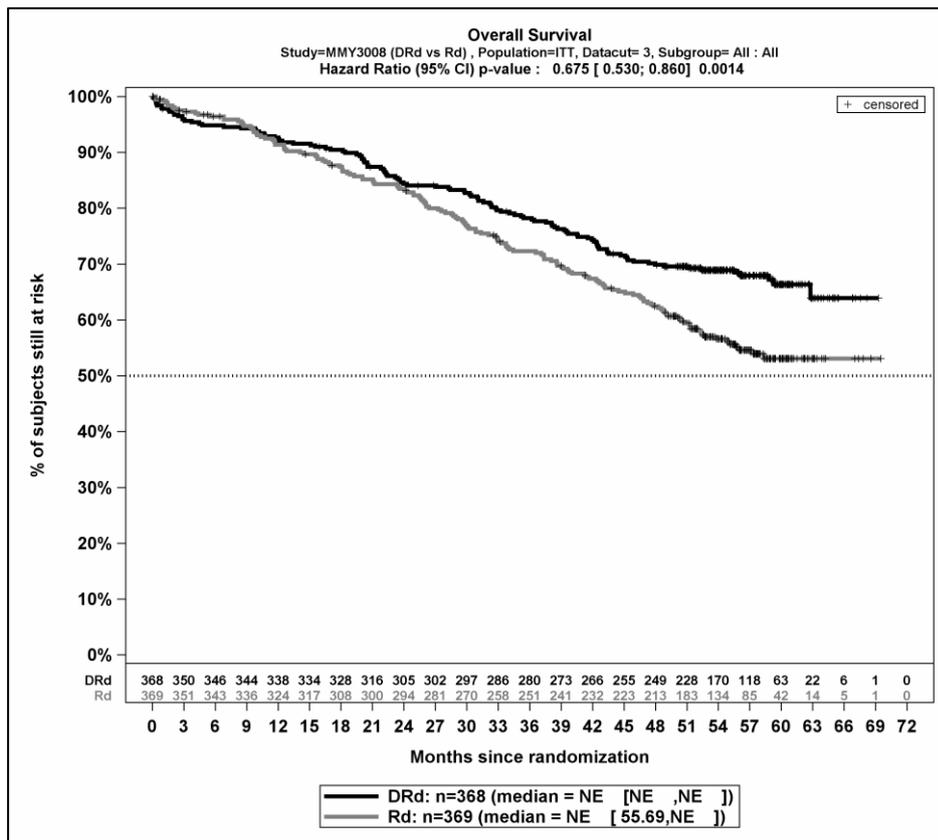
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität - Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: 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 |
|---|----------------|---|--|----------------------------------|------------------------------|
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| MAIA | D-Rd | 117/368 (31,8 %) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,53; 0,86] p=0,0014 | 0,0013 |
| | Rd | 156/369 (42,3 %) | NA [55,69; NA] | | |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 4 (75); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (31,8 %) und im Kontrollarm 156 Ereignisse (42,3 %). 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=0,68 [0,53; 0,86]; p=0,0014).

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



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

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität - PFS

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| MAIA | <p>Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von betroffenen und nicht-betroffenen FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch betroffene und nicht-betroffene FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ • Anstieg der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $>2,65$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor der Rücknahme der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost to Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival).</p> |

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt PFS als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt PFS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

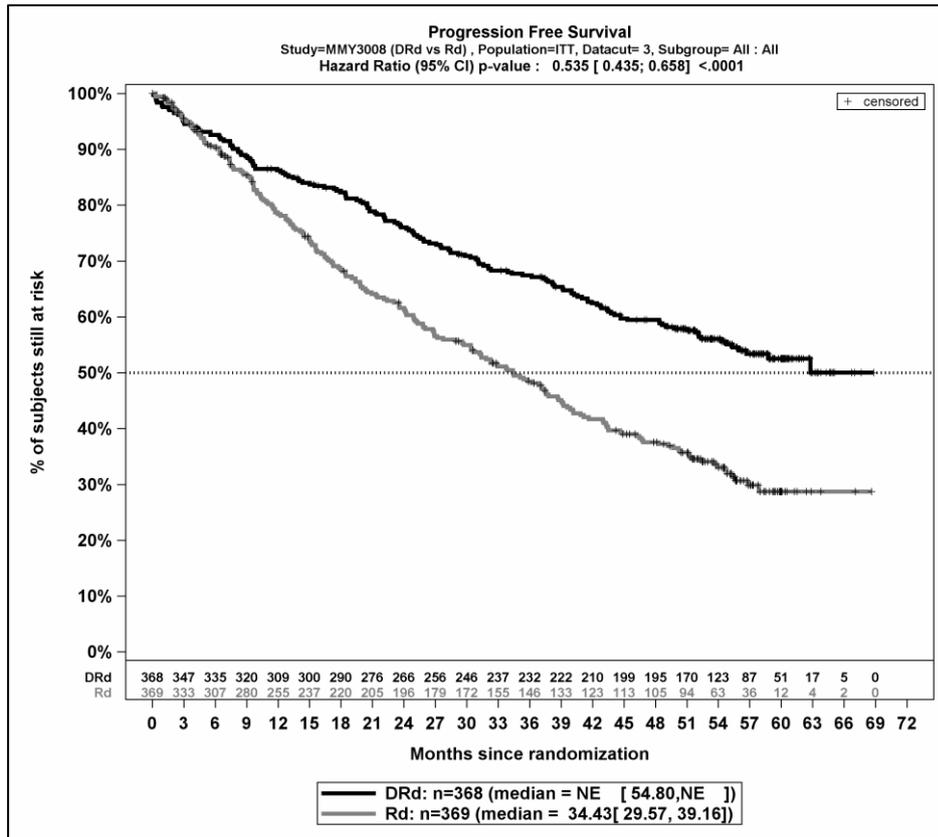
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – 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 |
|---|----------------|---|--|----------------------------------|------------------------------|
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| MAIA | D-Rd | 160/368 (43,5 %) | NA [54,80; NA] | 0,54 [0,43; 0,66] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 217/369 (58,8 %) | 34,43 [29,57; 39,16] | | |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 160 Ereignisse (43,5 %) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (58,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 34,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,54 [0,43; 0,66]; p<0,0001).

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



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

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

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

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| MAIA | <p>Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von betroffenen und nicht-betroffenen FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch betroffene und nicht-betroffene FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ • Anstieg der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $>2,65$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor der Rücknahme der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost to Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021</p> |
| <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol.</p> | |

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur 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 |
|---|----------------|---|--|----------------------------------|------------------------------|
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| MAIA | D-Rd | 115/368 (31,3 %) | NA [NA; NA] | 0,48 [0,38; 0,61] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 173/369 (46,9 %) | 40,87 [35,81; 49,22] | | |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 115 Ereignisse (31,3 %) und im Kontrollarm 173 Ereignisse (46,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 40,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,38; 0,61]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* für den 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT

Unter diesem Abschnitt werden alle auf dem Ansprechen auf die Therapie basierenden Endpunkte aufgeführt. Dieses sind *Gesamtansprechrates*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (jeweils für Ansprechen \geq PR, \geq VGPR, \geq CR) und *Dauer des Ansprechens*.

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Ansprechrates – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrates

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| MAIA | <p>Die Gesamtansprechrates ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den IMWG-Kriterien ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $ORR = sCR + CR + VGPR + PR$).</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ $<5\%$ Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und ○ Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ $<5\%$ Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder ○ Reduktion des M-Proteins um $\geq 90\%$ im Serum und auf $<100\text{ mg}/24\text{ h}$ im Urin ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um $>90\%$ erforderlich ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen $\geq 50\%$ (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) • PR (partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion des M-Proteins um $\geq 50\%$ im Serum und um $\geq 90\%$ im 24-Stunden-Urin oder auf $<200\text{ mg}/24\text{ h}$ im Urin erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um $\geq 50\%$ erforderlich |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark $\geq 50\%$ erforderlich ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen $\geq 50\%$ (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) <p>Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$) • ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq \text{CR} = \text{sCR} + \text{CR}$) <p>erreicht haben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021</p> |
| <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrare (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Ansprechrare in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Ansprechrare als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Ansprechrare wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Ansprechrare somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll,

Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Ansprechrate (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR) ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Ansprechrate ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MAIA | D-Rd | Rd | D-Rd vs. Rd | | |
|--|---|---|--|--|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | OR [95 %-KI] p-Wert ^b | RR [95 %-KI] p-Wert ^b | RD [95 %-KI] p-Wert ^b |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| ORR (\geqPR) | 342/368 (92,9 %) | 301/369 (81,6 %) | 3,00 [1,85; 4,86] p<0,0001 | 1,14 [1,08; 1,21] p<0,0001 | 11,40 % [6,60 %; 16,10 %] p<0,0001 |
| \geqVGPR | 298/368 (81,0 %) | 210/369 (56,9 %) | 3,28 [2,34; 4,59] p<0,0001 | 1,42 [1,28; 1,57] p<0,0001 | 24,00 % [17,60 %; 30,40 %] p<0,0001 |
| \geqCR | 188/368 (51,1 %) | 111/369 (30,1 %) | 2,44 [1,80; 3,30] p<0,0001 | 1,70 [1,41; 2,04] p<0,0001 | 20,90 % [14,00 %; 27,80 %] p<0,0001 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

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

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates* \geq VGPR (ITT) im Behandlungsarm 298 Ereignisse (81,0 %) und im Kontrollarm 210 Ereignisse (56,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,28 [2,34; 4,59]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,42 [1,28; 1,57]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=24,00 % [17,60 %; 30,40 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates* \geq CR (ITT) im Behandlungsarm 188 Ereignisse (51,1 %) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (30,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,44 [1,80; 3,30]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,70 [1,41; 2,04]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=20,90 % [14,00 %; 27,80 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

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

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

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

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MAIA | Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die Zeit bis zum Ansprechen \geq VGPR und \geq CR sind entsprechend operationalisiert. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021 |
| Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group. | |

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. In den Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (52) liegen Auswertungen in der ITT-Population vor, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum ersten Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MAIA | Behandlungsarm | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) ^a | HR [95 %-KI] p-Wert ^b | Log-rank p-Wert ^c |
|--|----------------|--------------------------------------|--|--|---------------------------------|
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR) | D-Rd | 342/368 (92,9 %) | 1,05 [1,02; 1,05] | 1,55 [1,32; 1,82] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 301/369 (81,6 %) | 1,25 [1,08; 1,87] | | |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥VGPR) | D-Rd | 298/368 (81,0%) | 3,81 [3,12; 4,67] | 2,07 [1,72; 2,48] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 210/369 (56,9%) | 9,36 [7,46; 13,34] | | |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥CR) | D-Rd | 188/368 (51,1%) | 20,80 [16,16; 25,56] | 1,72 [1,36; 2,18] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 111/369 (30,1%) | 47,87 [33,64; NA] | | |
| <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT)* im Behandlungsarm 342 Ereignisse (92,9 %) und im Kontrollarm 301 Ereignisse (81,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,05 Monate im Behandlungsarm und 1,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,55 [1,32; 1,82]; p<0,0001).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* \geq VGPR (ITT) im Behandlungsarm 298 Ereignisse (81,0 %) und im Kontrollarm 210 Ereignisse (56,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,81 Monate im Behandlungsarm und 9,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,07 [1,72; 2,48]; $p < 0,0001$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* \geq CR (ITT) im Behandlungsarm 188 Ereignisse (51,1 %) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (30,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,80 Monate im Behandlungsarm und 47,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,72 [1,36; 2,18]; $p < 0,0001$).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT) \geq PR, \geq VGPR und \geq CR für den 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

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

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

4.3.1.3.1.4.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MAIA | <p>Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Responder ohne Krankheitsprogression werden zum Zeitpunkt der Zensurierung für die Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021</p> |
| Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; PR: partielles Ansprechen (Partial Response). | |

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet.

Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,4 % ((369-301)/369). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie MAIA nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MAIA | Behandlungsarm | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
|---|----------------|---|--|--|---------------------------------|
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| MAIA | D-Rd | 109/342 (31,9 %) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,39; 0,64] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 146/301 (48,5 %) | 43,89 [37,75; 52,86] | | |
| <p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (31,9 %) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (48,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 43,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,50 [0,39; 0,64]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für den 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (MAIA) 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 zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Mortalität - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|---|
| MAIA | Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost to Follow-Up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021 |

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch angesehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

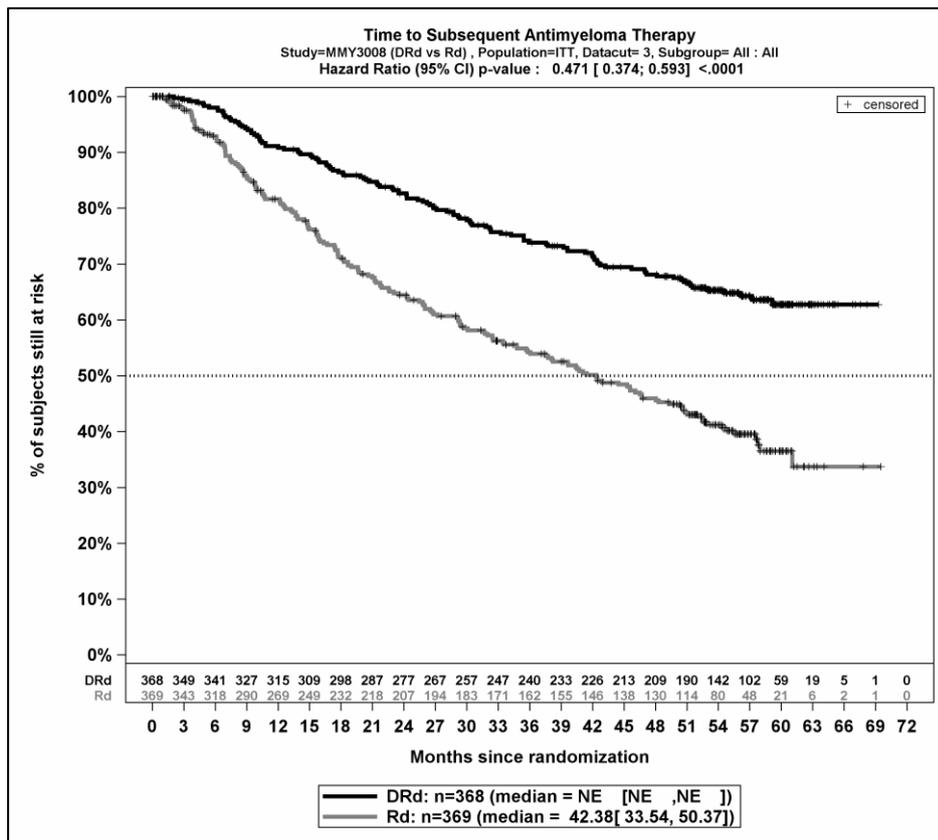
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MAIA | Behandlungsarm | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
|---|----------------|---|--|----------------------------------|------------------------------|
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | |
| MAIA | D-Rd | 119/368 (32,3 %) | NA [NA; NA] | 0,47 [0,37; 0,59] p<0,0001 | <0,0001 |
| | Rd | 194/369 (52,6 %) | 42,38 [33,54; 50,37] | | |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 119 Ereignisse (32,3 %) und im Kontrollarm 194 Ereignisse (52,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 42,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,37; 0,59]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-4 zeigt für die Studie MAIA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt.



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

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, 3. Datenschnitt

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

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

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

4.3.1.3.1.6 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MAIA | <p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 7 und um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021</p> |
| <p>Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit 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.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D VAS für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für den 3. Datenschnitt in der Tabelle 4-45 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt EQ-5D VAS in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 3. Datenschnitt in der Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, 3. Datenschnitt

| MAIA | | | | | | | | |
|--------------------|--|------------------------|--------------------|------------------------|---|------------------------|--------------------|------------------------|
| | Rücklaufquoten Population unter Behandlung | | | | Rücklaufquoten ITT-Population | | | |
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd | | Rd | |
| | Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N) | | | | Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N) | | | |
| | 368 | | 369 | | 368 | | 369 | |
| | | | | | Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert | | | |
| | 328 (89,1 %) | | 312 (84,6 %) | | | | | |
| | Anzahl Fragebögen | | | | Anzahl Fragebögen | | | |
| | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) |
| Baseline | 368 | 349 (94,8 %) | 369 | 347 (94,0 %) | 368 | 349 (94,8 %) | 369 | 347 (94,0 %) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 348 | 314 (90,2 %) | 333 | 299 (89,8 %) | 355 | 314 (88,5 %) | 360 | 299 (83,1 %) |
| Zyklus 6 Tag 1 | 337 | 302 (89,6 %) | 306 | 265 (86,6 %) | 349 | 302 (86,5 %) | 356 | 265 (74,4 %) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 321 | 279 (86,9 %) | 273 | 227 (83,2 %) | 348 | 279 (80,2 %) | 353 | 227 (64,3 %) |
| Zyklus 12 Tag 1 | 308 | 273 (88,6 %) | 252 | 230 (91,3 %) | 342 | 273 (79,8 %) | 342 | 230 (67,3 %) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 289 | 250 (86,5 %) | 199 | 173 (86,9 %) | 335 | 250 (74,6 %) | 327 | 173 (52,9 %) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 267 | 233 (87,3 %) | 161 | 142 (88,2 %) | 320 | 233 (72,8 %) | 313 | 142 (45,4 %) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 248 | 204 (82,3 %) | 128 | 116 (90,6 %) | 309 | 204 (66,0 %) | 297 | 116 (39,1 %) |
| Zyklus 36 Tag 1 | 224 | 201 (89,7 %) | 102 | 91 (89,2 %) | 294 | 201 (68,4 %) | 277 | 91 (32,9 %) |
| Zyklus 42 Tag 1 | 212 | 182 (85,8 %) | 80 | 69 (86,3 %) | 251 | 182 (72,5 %) | 213 | 69 (32,4 %) |
| Zyklus 48 Tag 1 | 191 | 158 (82,7 %) | 62 | 46 (74,2 %) | 266 | 158 (59,4 %) | 247 | 46 (18,6 %) |
| Zyklus 54 Tag 1 | 165 | 128 (77,6 %) | 44 | 32 (72,7 %) | 258 | 128 (49,6 %) | 231 | 32 (13,9 %) |

| MAIA | | | | | | | | |
|---|---|----------------|-----|----------------|----------------------------------|----------------|-----|----------------|
| | Rücklaufquoten Population unter Behandlung | | | | Rücklaufquoten ITT-Population | | | |
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd | | Rd | |
| Zyklus 60 Tag 1 | 94 | 68 (72,3 %) | 19 | 10 (52,6 %) | 256 | 68 (26,6 %) | 217 | 10 (4,6 %) |
| Zyklus 66 Tag 1 | 33 | 24 (72,7 %) | 6 | 0 | 252 | 24 (9,5 %) | 213 | 0 |
| Zyklus 72 Tag 1 | 5 | 0 | 1 | 0 | 251 | 0 | 213 | 0 |
| Post-PD Woche 8 | 99 | 68 (68,7 %) | 157 | 97 (61,8 %) | 101 | 68 (67,3 %) | 157 | 97 (61,8 %) |
| Post-PD Woche 16 | 89 | 60 (67,4 %) | 151 | 93 (61,6 %) | 97 | 60 (61,9 %) | 151 | 93 (61,6 %) |
| <p>Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

In der Population unter Behandlung ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 66 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 54 stets oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 60 unterhalb von 70 % zu fallen. Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 312 Studienteilnehmer (84,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 3. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EQ-5D VAS (D-Rd: 43,778 Monate, Rd: 22,768 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie MAIA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den 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.

4.3.1.3.1.6.1 Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte

In Tabelle 4-46 und Abbildung 4-5 werden die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* dargestellt.

Tabelle 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|-----------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EQ-5D VAS | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 349 | 62,619 | 22,320 | 347 | 62,680 | 21,522 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 313 | 67,534 | 17,979 | 300 | 64,880 | 18,024 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 301 | 71,256 | 17,557 | 267 | 68,090 | 17,899 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 279 | 73,935 | 15,965 | 232 | 70,392 | 17,829 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 273 | 72,971 | 16,868 | 236 | 67,051 | 18,223 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 251 | 71,657 | 17,518 | 190 | 69,195 | 17,716 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 234 | 71,034 | 17,078 | 164 | 69,146 | 18,121 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 204 | 71,059 | 16,888 | 140 | 68,914 | 18,458 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 201 | 71,910 | 16,283 | 120 | 69,475 | 17,550 |

| MAIA | | | | | | |
|---|-----|--------|--------|-----|--------|--------|
| Zyklus 42 Tag 1 | 181 | 70,193 | 17,825 | 103 | 69,340 | 16,956 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 158 | 71,487 | 16,460 | 80 | 71,000 | 16,541 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 129 | 70,860 | 17,997 | 63 | 69,635 | 18,976 |
| <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

EQ-5D VAS

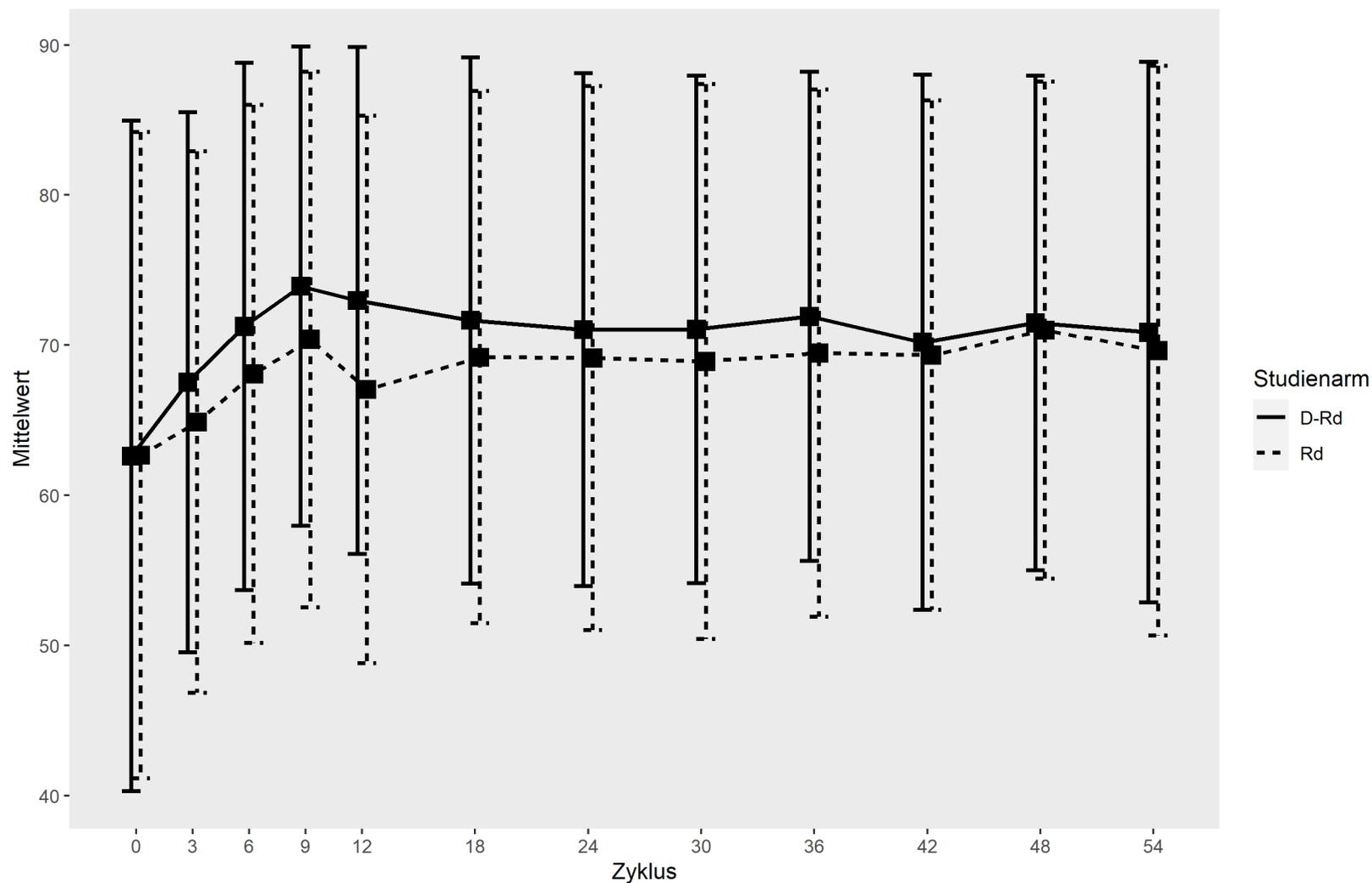


Abbildung 4-5: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.6.2 Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EQ-5D VAS | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Verbesserung ≥ MCID 7 | | | | | | | | |
| MAIA | 230/368 (62,5%) | 4,96 [4,70; 7,62] | 209/369 (56,6%) | 5,39 [4,73; 7,62] | 1,28 [0,95; 1,73] p=0,1020 | 1,10 [0,98; 1,24] p=0,1020 | 5,90% [-1,10%; 12,80%] p=0,1008 | 0,98 [0,81; 1,18] p=0,8152 |
| Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 211/368 (57,3 %) | 7,69 [5,03; 10,19] | 193/369 (52,3 %) | 7,59 [4,89; 10,19] | 1,23 [0,92; 1,66] p=0,1647 | 1,10 [0,96; 1,25] p=0,1646 | 5,00 % [-2,00 %; 12,10 %] p=0,1635 | 0,97 [0,80; 1,18] p=0,7554 |
| Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 | | | | | | | | |
| MAIA | 169/368 (45,9 %) | 27,57 [10,35; 49,51] | 155/369 (42,0 %) | 21,22 [8,35; 43,43] | 1,18 [0,88; 1,59] p=0,2763 | 1,09 [0,93; 1,28] p=0,2749 | 3,90 % [-3,10 %; 11,00 %] p=0,2739 | 0,96 [0,78; 1,20] p=0,7513 |
| Verschlechterung ≥ MCID 7 | | | | | | | | |
| MAIA | 198/368 (53,8%) | 17,41 [10,15; 26,97] | 191/369 (51,8%) | 10,28 [7,52; 17,02] | 1,09 [0,81; 1,46] p=0,5834 | 1,04 [0,91; 1,19] p=0,5815 | 2,00% [-5,00%; 9,00%] p=0,5815 | 0,82 [0,67; 1,01] p=0,0617 |
| Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 186/368 (50,5 %) | 22,60 [15,70; 33,54] | 178/369 (48,2 %) | 15,70 [9,27; 24,31] | 1,10 [0,82; 1,48] p=0,5397 | 1,05 [0,91; 1,21] p=0,5373 | 2,20 % [-4,80 %; 9,30 %] p=0,5372 | 0,84 [0,68; 1,03] p=0,1012 |
| Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 | | | | | | | | |

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

| EQ-5D VAS | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| MAIA | 146/368 (39,7 %) | 53,26 [39,23; NA] | 127/369 (34,4 %) | 39,62 [30,09; 53,49] | 1,25 [0,93; 1,70] p=0,1420 | 1,15 [0,95; 1,39] p=0,1432 | 5,20 % [-1,70 %; 12,10 %] p=0,1419 | 0,92 [0,72; 1,17] p=0,4772 |

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 230 Ereignisse (62,5 %) und im Kontrollarm 209 Ereignisse (56,6 %). 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 4,96 Monate im Behandlungsarm und 5,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,81; 1,18]; p=0,8152).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 211 Ereignisse (57,3 %) und im Kontrollarm 193 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 7,69 Monate im Behandlungsarm und 7,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,80; 1,18]; p=0,7554).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 169 Ereignisse (45,9 %) und im Kontrollarm 155 Ereignisse (42,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,57 Monate im Behandlungsarm und 21,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,78; 1,20]; p=0,7513).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 198 Ereignisse (53,8 %) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (51,8 %). 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 17,41 Monate im Behandlungsarm und 10,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,67; 1,01]; p=0,0617).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 186 Ereignisse (50,5 %) und im Kontrollarm 178 Ereignisse (48,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,60 Monate im Behandlungsarm und 15,70 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,68; 1,03]; p=0,1012).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 146 Ereignisse (39,7 %) und im Kontrollarm 127 Ereignisse (34,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 53,26 Monate im Behandlungsarm und 39,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,72; 1,17]; p=0,4772).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7, \geq MCID 10 und \geq Schwellenwert 15* für die ITT-Population für 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7, \geq MCID 10 und \geq Schwellenwert 15* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

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

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

4.3.1.3.1.7 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| MAIA | Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, |

„Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).

Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (40) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.

Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:

Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:

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

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden 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

Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:

3. Datenschnitt: 19.02.2021

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell 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 MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 3. Datenschnitt in der Tabelle 4-50 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 3. Datenschnitt in der Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, 3. Datenschnitt

| MAIA | | | | | | | | |
|--------------------|--|------------------------|--------------------|------------------------|---|------------------------|--------------------|------------------------|
| | Rücklaufquoten Population unter Behandlung | | | | Rücklaufquoten ITT-Population | | | |
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd | | Rd | |
| | Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N) | | | | Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N) | | | |
| | 368 | | 369 | | 368 | | 369 | |
| | | | | | Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert | | | |
| | 332 (90,2 %) | | 315 (85,4 %) | | | | | |
| | Anzahl Fragebögen | | | | Anzahl Fragebögen | | | |
| | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) | Erwar- tet n | Erhal- ten n (%) |
| Baseline | 368 | 354 (96,2 %) | 369 | 349 (94,6 %) | 368 | 354 (96,2 %) | 369 | 349 (94,6 %) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 348 | 323 (92,8 %) | 333 | 308 (92,5 %) | 355 | 323 (91,0 %) | 360 | 308 (85,6 %) |
| Zyklus 6 Tag 1 | 337 | 316 (93,8 %) | 306 | 280 (91,5 %) | 349 | 316 (90,5 %) | 356 | 280 (78,7 %) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 321 | 287 (89,4 %) | 273 | 237 (86,8 %) | 348 | 287 (82,5 %) | 353 | 237 (67,1 %) |
| Zyklus 12 Tag 1 | 308 | 283 (91,9 %) | 252 | 235 (93,3 %) | 342 | 283 (82,7 %) | 342 | 235 (68,7 %) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 289 | 259 (89,6 %) | 199 | 177 (88,9 %) | 335 | 259 (77,3 %) | 327 | 177 (54,1 %) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 267 | 243 (91,0 %) | 161 | 149 (92,5 %) | 320 | 243 (75,9 %) | 313 | 149 (47,6 %) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 248 | 217 (87,5 %) | 128 | 120 (93,8 %) | 309 | 217 (70,2 %) | 297 | 120 (40,4 %) |
| Zyklus 36 Tag 1 | 224 | 209 (93,3 %) | 102 | 93 (91,2 %) | 294 | 209 (71,1 %) | 277 | 93 (33,6 %) |
| Zyklus 42 Tag 1 | 212 | 188 (88,7 %) | 80 | 69 (86,3 %) | 251 | 188 (74,9 %) | 213 | 69 (32,4 %) |
| Zyklus 48 Tag 1 | 191 | 167 (87,4 %) | 62 | 48 (77,4 %) | 266 | 167 (62,8 %) | 247 | 48 (19,4 %) |
| Zyklus 54 Tag 1 | 165 | 131 (79,4 %) | 44 | 32 (72,7 %) | 258 | 131 (50,8 %) | 231 | 32 (13,9 %) |

| MAIA | | | | | | | | |
|---------------------|---|----------------|-----|-----------------|----------------------------------|----------------|-----|-----------------|
| | Rücklaufquoten Population unter Behandlung | | | | Rücklaufquoten ITT-Population | | | |
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd | | Rd | |
| Zyklus 60 Tag 1 | 94 | 70 (74,5 %) | 19 | 11 (57,9 %) | 256 | 70 (27,3 %) | 217 | 11 (5,1 %) |
| Zyklus 66 Tag 1 | 33 | 25 (75,8 %) | 6 | 0 | 252 | 25 (9,9 %) | 213 | 0 |
| Zyklus 72 Tag 1 | 5 | 0 | 1 | 0 | 251 | 0 | 213 | 0 |
| Post-PD Woche 8 | 99 | 70 (70,7 %) | 157 | 101 (64,3 %) | 101 | 70 (69,3 %) | 157 | 101 (64,3 %) |
| Post-PD Woche 16 | 89 | 60 (67,4 %) | 151 | 94 (62,3 %) | 97 | 60 (61,9 %) | 151 | 94 (62,3 %) |

Rücklaufquote Population unter Behandlung:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT-Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

In der Population unter Behandlung ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 66 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 42 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote bis Woche 8 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt der Wert für die Rücklaufquote nach Krankheitsprogression zu beiden Zeitpunkten unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 42 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 48 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 3. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EORTC QLQ-C30 (D-Rd: 44,649 Monate, Rd: 22,834 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie MAIA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 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

4.3.1.3.1.7.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verlaufswerte

In Tabelle 4-51 bis Tabelle 4-59 und der dazugehörigen Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-14 werden die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt.

Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|---------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Schmerz</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 47,363 | 36,673 | 349 | 44,890 | 33,811 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 27,554 | 29,651 | 309 | 34,142 | 28,621 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 27,407 | 28,531 | 282 | 31,147 | 26,976 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 24,739 | 26,291 | 242 | 29,201 | 26,234 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 27,739 | 27,417 | 241 | 29,668 | 27,075 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 28,590 | 25,972 | 196 | 30,357 | 27,703 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 27,937 | 27,330 | 171 | 31,384 | 30,132 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 25,730 | 25,201 | 148 | 33,333 | 30,242 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 28,571 | 27,302 | 123 | 34,282 | 30,946 |

| MAIA | | | | | | |
|--|-----|--------|--------|-----|--------|--------|
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 27,362 | 25,663 | 104 | 30,128 | 28,828 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 29,242 | 28,012 | 82 | 30,894 | 29,060 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 27,146 | 25,837 | 63 | 31,481 | 29,650 |
| <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

EORTC QLQ-C30 Schmerz

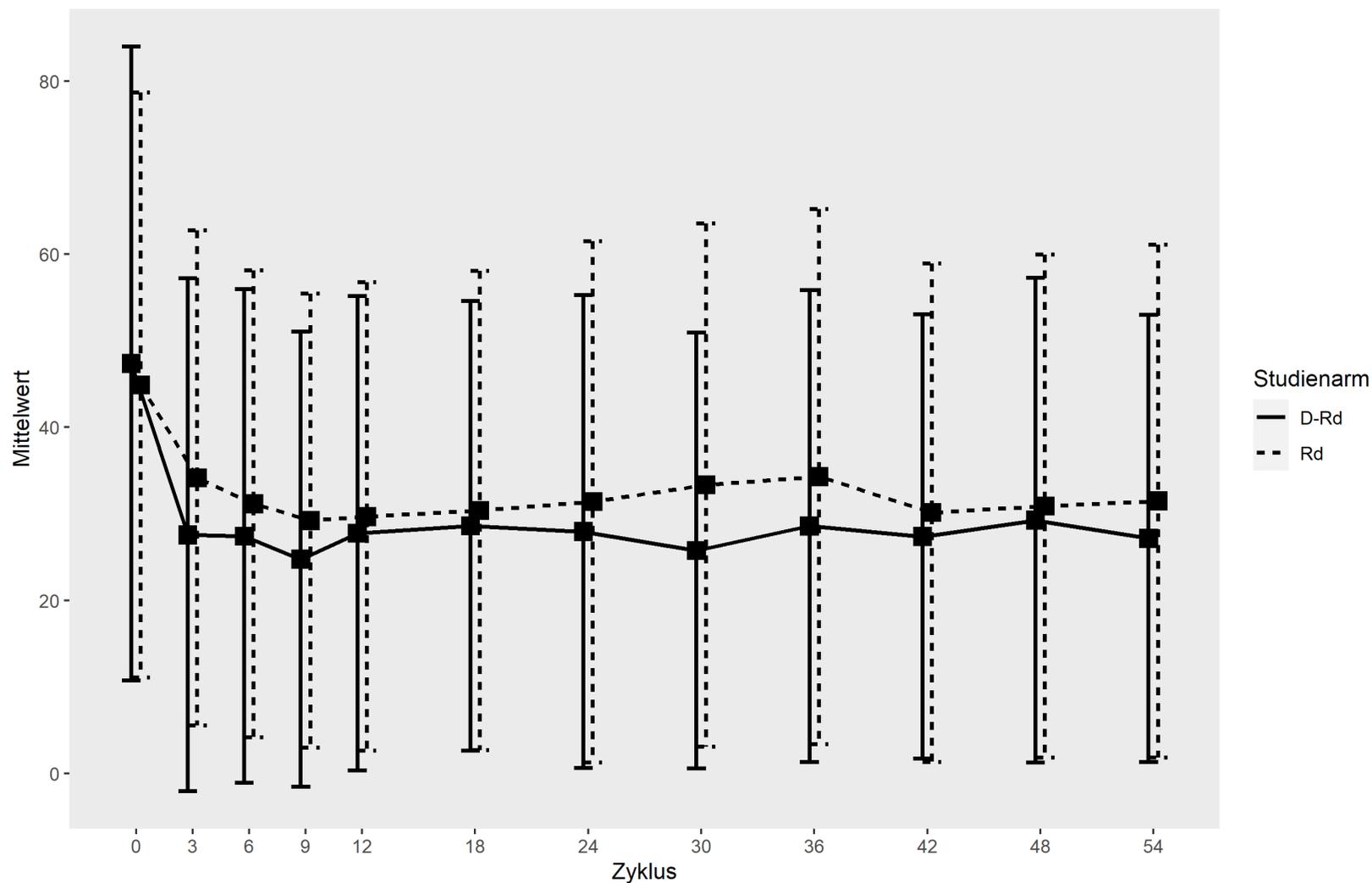


Abbildung 4-6: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|---------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Fatigue</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 43,471 | 29,010 | 349 | 42,821 | 27,473 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 42,587 | 26,495 | 309 | 43,545 | 25,506 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 39,330 | 24,673 | 282 | 39,165 | 24,465 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 36,585 | 24,525 | 242 | 37,603 | 24,094 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 35,807 | 22,680 | 241 | 38,405 | 24,677 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 36,368 | 23,551 | 196 | 36,678 | 22,885 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 36,384 | 23,988 | 171 | 40,156 | 25,743 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 36,508 | 22,097 | 148 | 38,438 | 24,705 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 36,878 | 21,624 | 123 | 42,096 | 25,578 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 38,027 | 23,239 | 104 | 38,568 | 25,155 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 39,188 | 23,675 | 82 | 33,740 | 24,158 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 36,532 | 23,879 | 63 | 31,041 | 22,680 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Fatigue

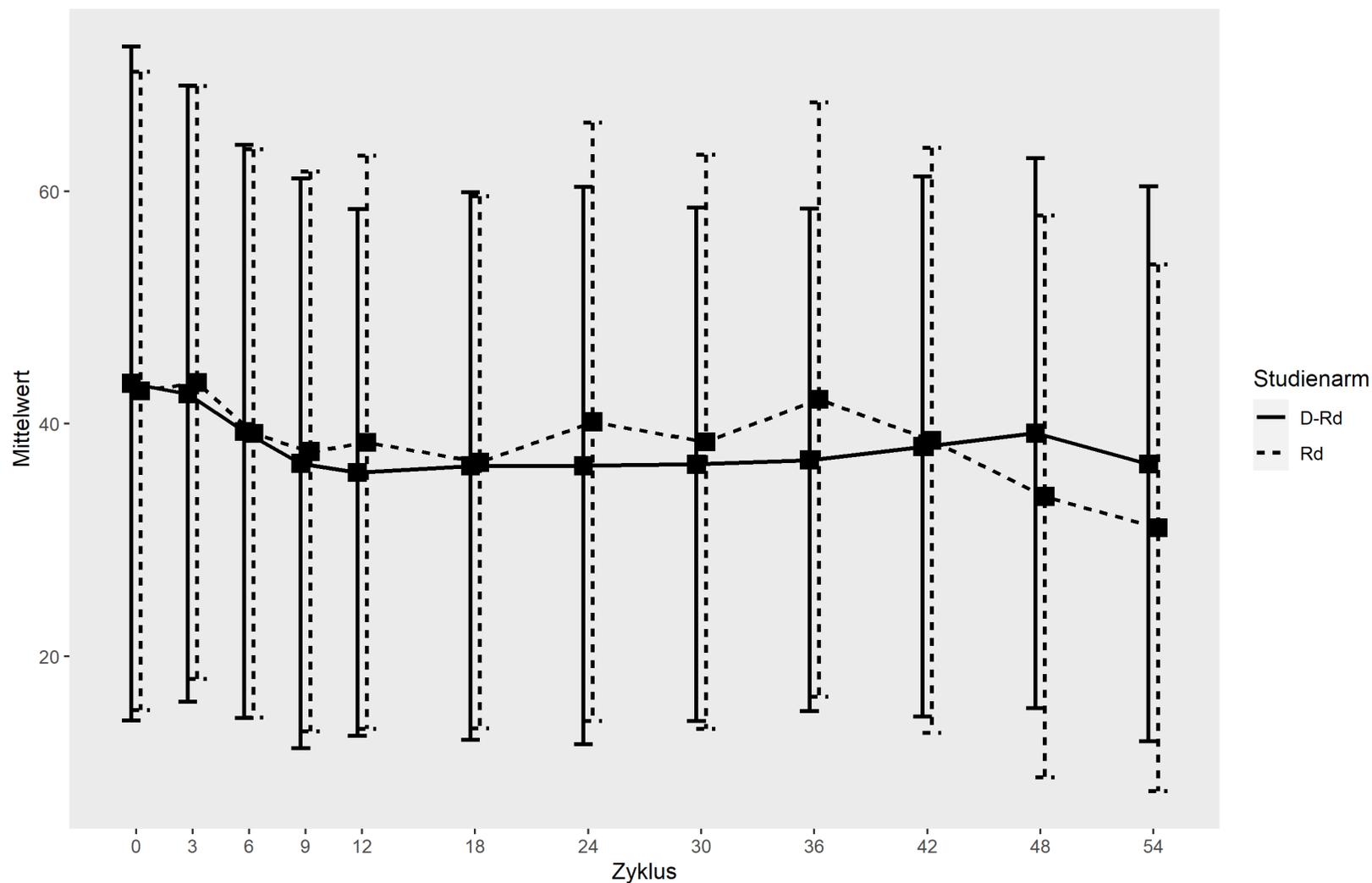


Abbildung 4-7: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Übelkeit und Erbrechen</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 7,486 | 17,821 | 349 | 8,262 | 17,762 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 8,514 | 17,443 | 309 | 9,924 | 17,471 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 6,296 | 13,696 | 282 | 6,560 | 13,535 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 5,168 | 13,200 | 242 | 6,680 | 13,328 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 3,710 | 9,362 | 241 | 6,017 | 12,057 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 4,103 | 9,729 | 196 | 6,463 | 14,048 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 5,464 | 14,651 | 171 | 5,653 | 13,181 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 3,763 | 10,139 | 148 | 4,392 | 9,193 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 4,286 | 12,423 | 123 | 7,453 | 15,120 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 3,565 | 8,934 | 104 | 6,250 | 15,784 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 4,591 | 12,362 | 82 | 2,642 | 8,869 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 4,545 | 10,315 | 63 | 2,381 | 7,245 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Übelkeit/Erbrechen

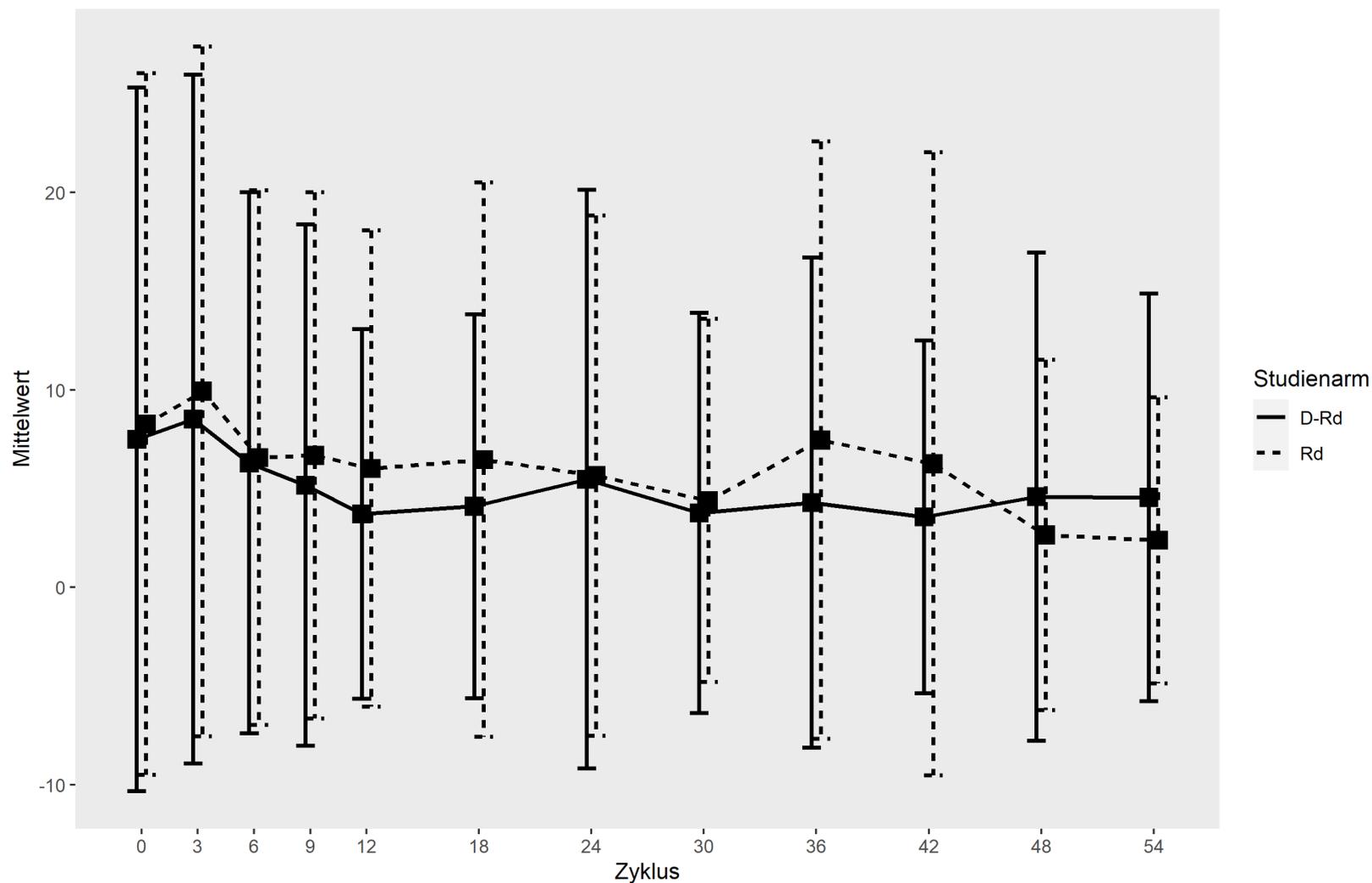


Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|---------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Dyspnoe</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 26,177 | 29,564 | 349 | 25,501 | 30,676 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 24,252 | 28,051 | 309 | 27,940 | 30,146 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 22,963 | 26,703 | 282 | 24,113 | 26,858 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 19,512 | 24,905 | 242 | 22,176 | 26,980 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 18,375 | 24,633 | 241 | 23,375 | 29,066 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 20,897 | 26,102 | 196 | 23,469 | 27,304 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 20,902 | 24,293 | 171 | 24,561 | 25,966 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 22,888 | 26,710 | 148 | 26,802 | 27,399 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 21,429 | 25,698 | 123 | 28,455 | 25,849 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 26,203 | 27,375 | 104 | 28,526 | 27,643 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 23,752 | 26,662 | 82 | 21,138 | 23,137 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 21,465 | 27,974 | 63 | 23,810 | 25,701 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe

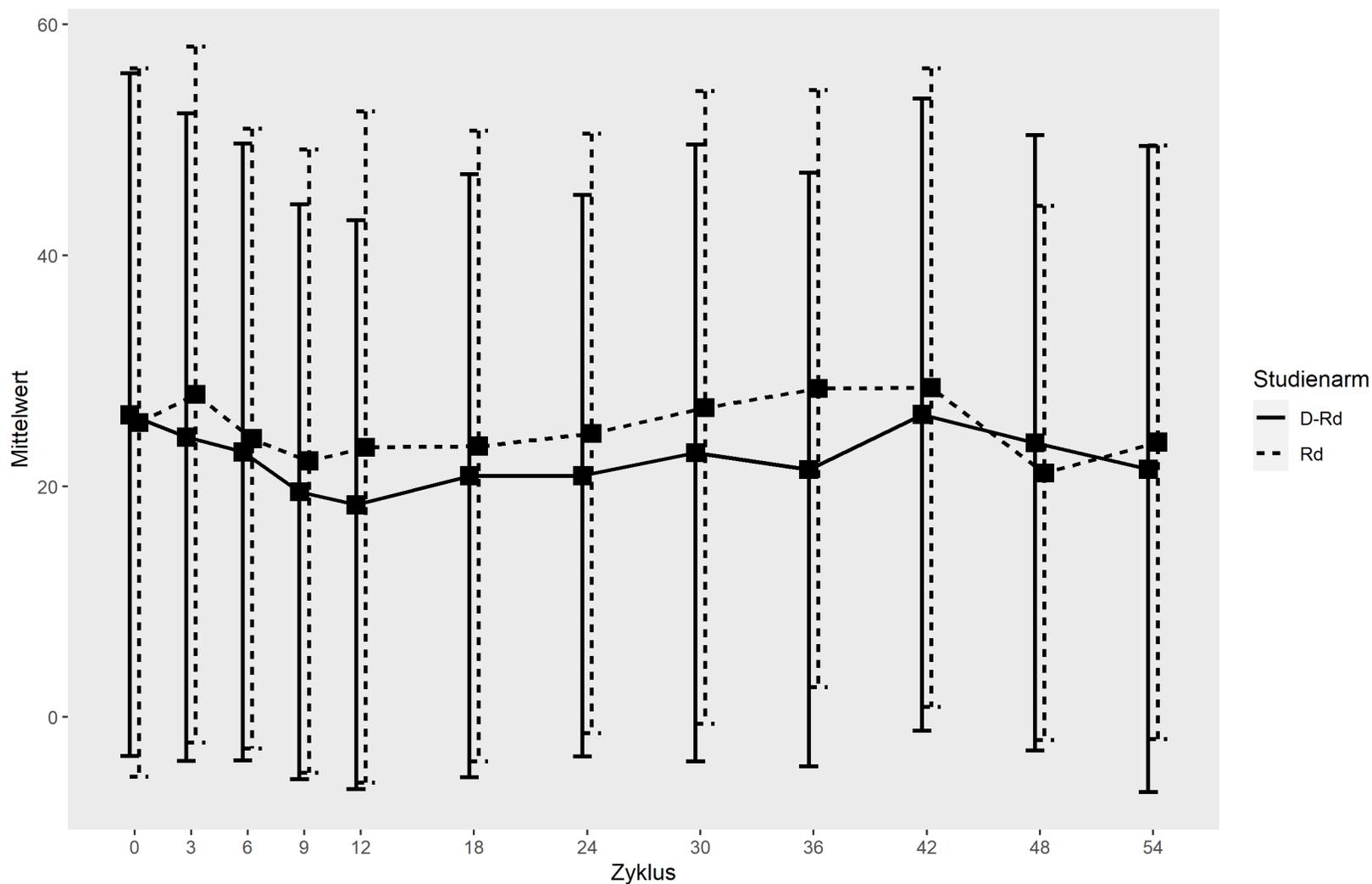


Abbildung 4-9: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|----------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Insomnie</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 30,979 | 31,500 | 349 | 34,384 | 33,365 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 30,134 | 30,412 | 309 | 33,333 | 31,895 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 26,772 | 29,008 | 282 | 32,151 | 30,911 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 26,597 | 30,040 | 242 | 31,405 | 31,498 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 26,737 | 27,427 | 241 | 31,120 | 30,652 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 27,564 | 28,035 | 196 | 31,122 | 30,395 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 30,328 | 30,841 | 171 | 31,969 | 29,892 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 26,575 | 28,244 | 148 | 34,009 | 32,639 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 25,397 | 28,436 | 123 | 36,314 | 33,608 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 27,451 | 30,250 | 104 | 32,051 | 31,818 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 31,737 | 31,646 | 82 | 28,049 | 31,195 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 23,990 | 27,725 | 63 | 31,746 | 30,778 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Insomnie

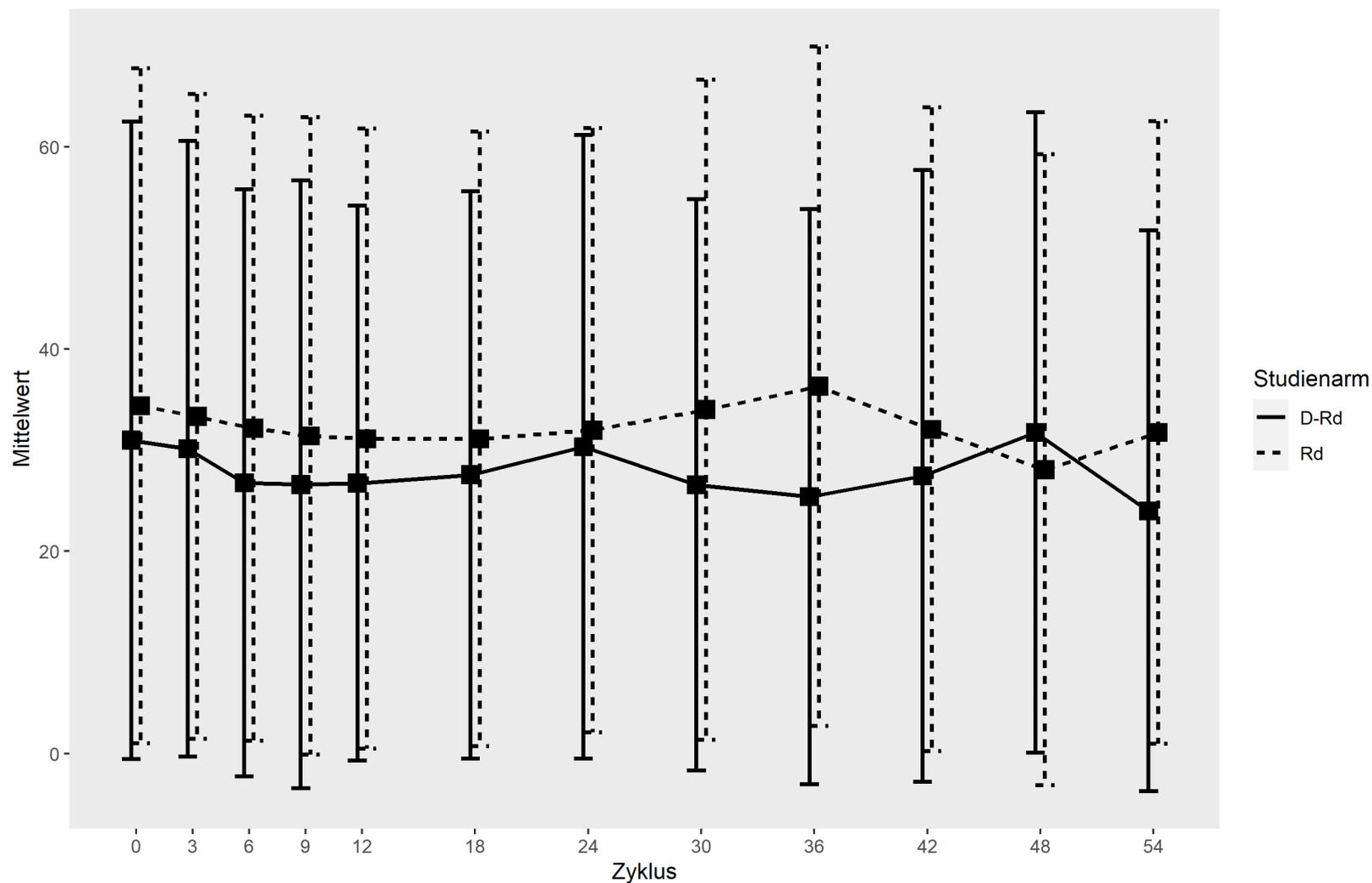


Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Appetitlosigkeit</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 27,119 | 33,554 | 349 | 26,839 | 31,802 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 26,316 | 31,725 | 309 | 24,919 | 30,644 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 18,201 | 26,341 | 281 | 19,217 | 27,066 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 15,679 | 25,203 | 242 | 18,595 | 26,619 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 14,959 | 23,487 | 241 | 18,257 | 26,501 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 13,205 | 20,733 | 196 | 19,388 | 26,333 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 14,754 | 24,021 | 171 | 17,154 | 24,881 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 13,364 | 21,768 | 148 | 21,622 | 28,001 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 14,603 | 23,705 | 123 | 22,764 | 32,870 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 16,221 | 25,011 | 104 | 18,910 | 29,290 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 14,970 | 22,749 | 82 | 16,260 | 26,317 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 12,626 | 21,999 | 63 | 17,460 | 24,580 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit

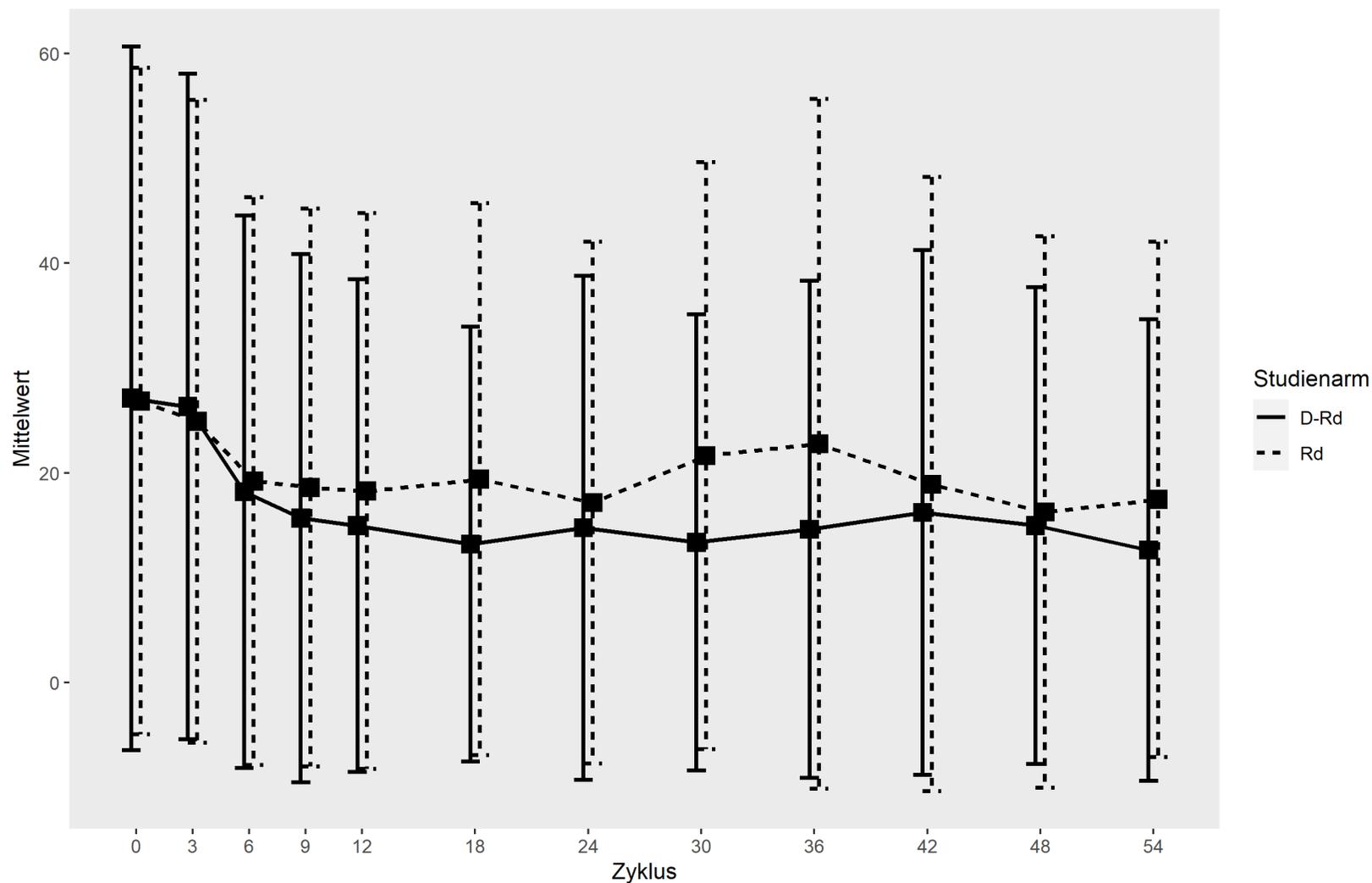


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|-------------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Obstipation</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 27,213 | 33,336 | 349 | 25,310 | 32,840 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 26,935 | 29,377 | 309 | 30,636 | 31,496 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 22,963 | 30,303 | 281 | 26,216 | 28,949 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 20,093 | 27,504 | 242 | 21,763 | 27,231 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 19,199 | 26,267 | 241 | 22,130 | 28,850 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 16,026 | 24,057 | 196 | 19,388 | 25,001 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 16,530 | 25,749 | 171 | 18,519 | 23,739 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 16,590 | 25,077 | 148 | 18,919 | 27,262 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 17,778 | 25,703 | 123 | 13,821 | 24,859 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 13,725 | 21,764 | 104 | 15,705 | 23,665 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 11,178 | 18,874 | 82 | 11,382 | 22,357 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 11,364 | 20,523 | 63 | 13,228 | 25,073 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Obstipation

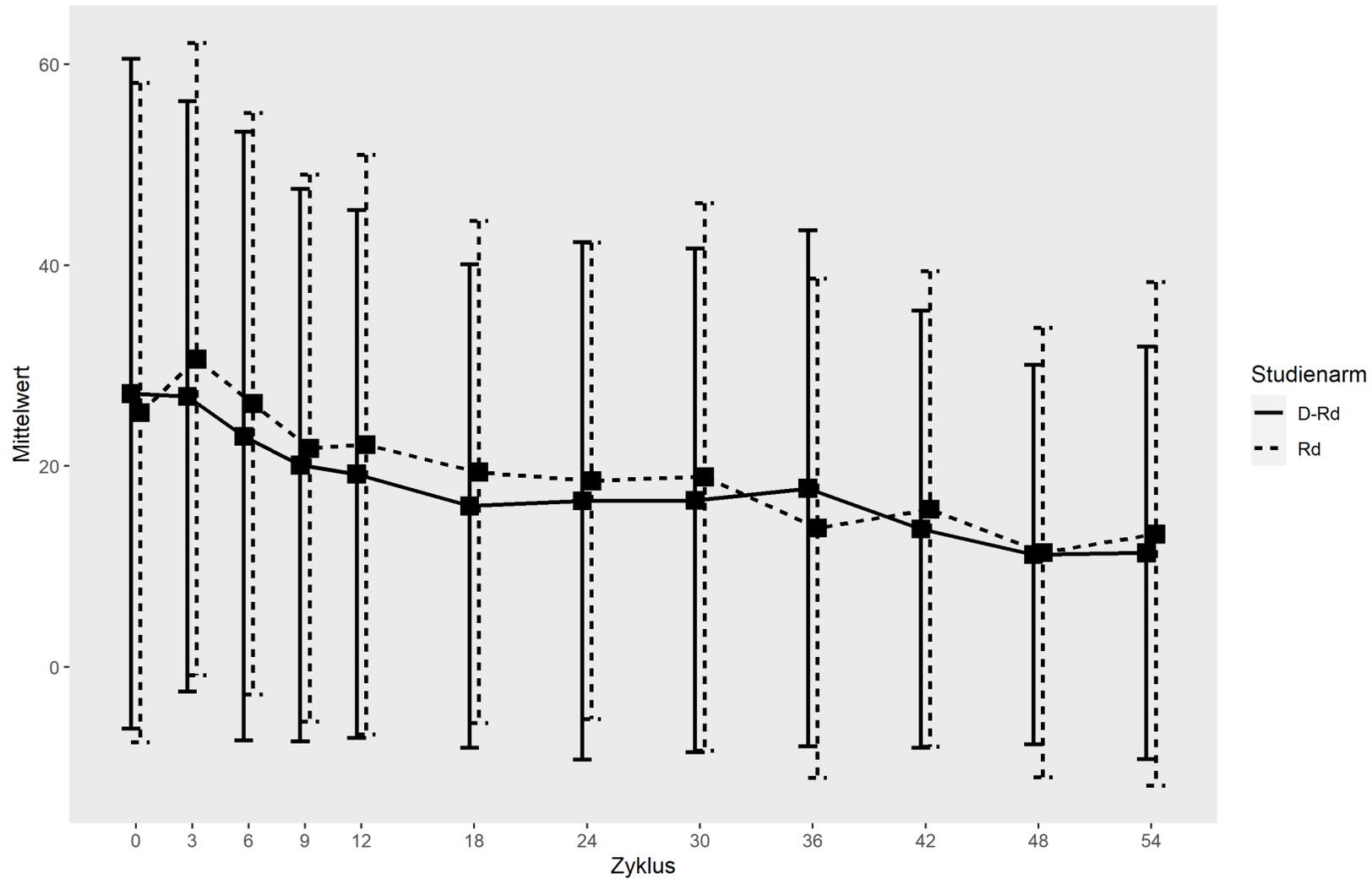


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-58: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|----------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Diarrhoe</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 8,380 | 18,147 | 349 | 7,927 | 19,838 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 11,558 | 21,756 | 309 | 10,356 | 21,165 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 13,016 | 23,718 | 281 | 15,065 | 25,166 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 17,886 | 26,102 | 242 | 16,391 | 25,630 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 17,550 | 25,617 | 240 | 18,056 | 26,371 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 22,051 | 28,865 | 196 | 25,000 | 28,118 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 26,366 | 31,452 | 171 | 26,511 | 29,576 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 30,415 | 31,861 | 148 | 26,351 | 29,675 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 27,302 | 31,202 | 123 | 29,268 | 32,945 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 31,194 | 33,264 | 104 | 37,821 | 35,086 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 32,535 | 29,260 | 82 | 34,959 | 33,906 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 27,525 | 29,268 | 63 | 33,862 | 33,597 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe

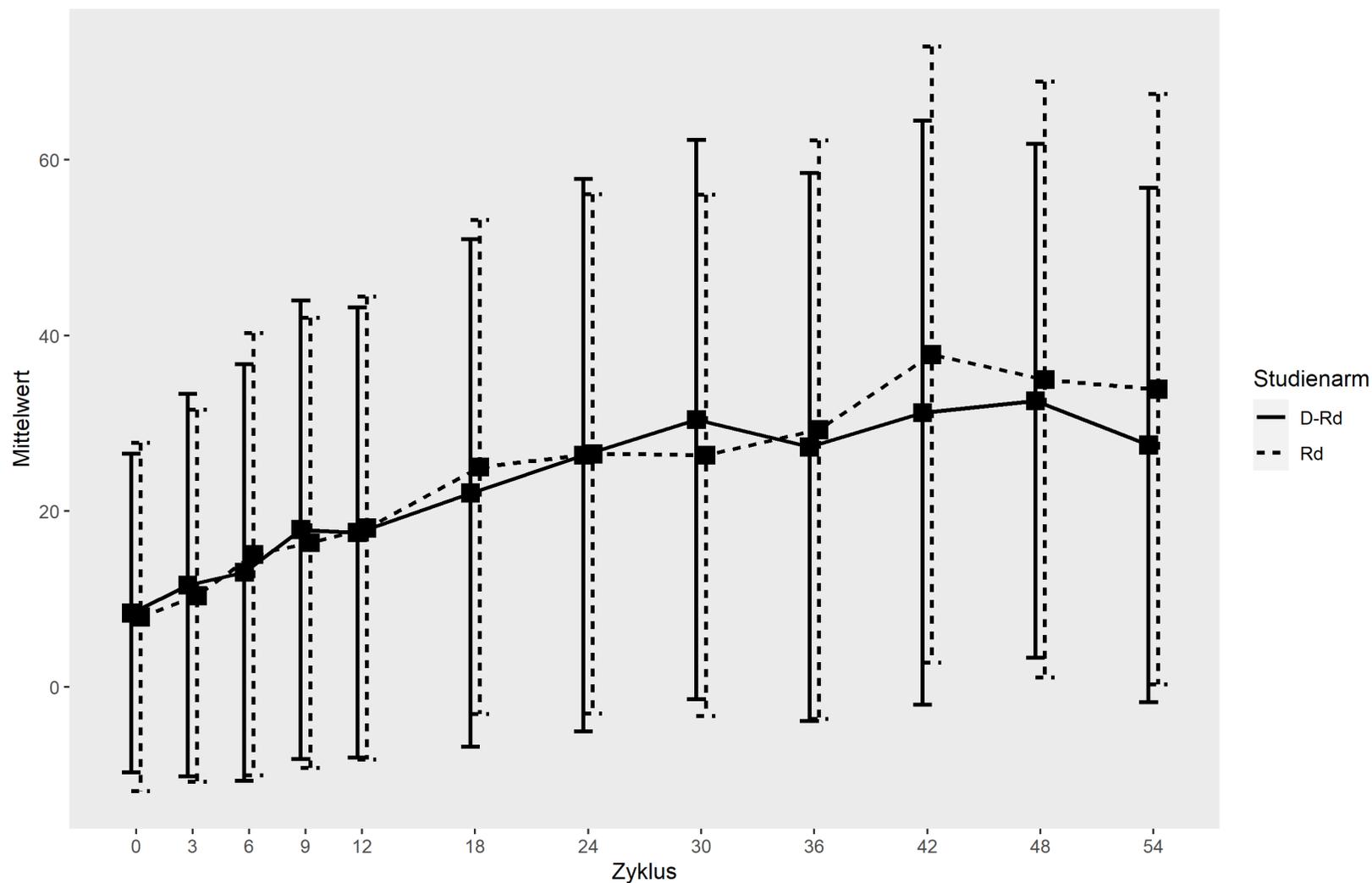


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|---------------------------------|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Schmerz</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 8,945 | 19,232 | 349 | 8,787 | 19,877 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 8,050 | 19,935 | 309 | 7,551 | 16,790 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 6,878 | 17,198 | 281 | 8,185 | 17,373 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 8,014 | 19,353 | 242 | 7,989 | 19,924 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 6,007 | 14,561 | 240 | 7,500 | 17,497 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 5,897 | 16,025 | 196 | 8,503 | 18,061 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 4,918 | 13,971 | 171 | 9,552 | 19,630 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 5,376 | 14,585 | 148 | 10,135 | 23,218 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 5,556 | 14,057 | 123 | 8,401 | 19,368 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 3,922 | 11,310 | 104 | 7,692 | 18,713 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 5,190 | 14,624 | 82 | 7,317 | 18,163 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 5,051 | 15,125 | 63 | 11,111 | 23,947 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten

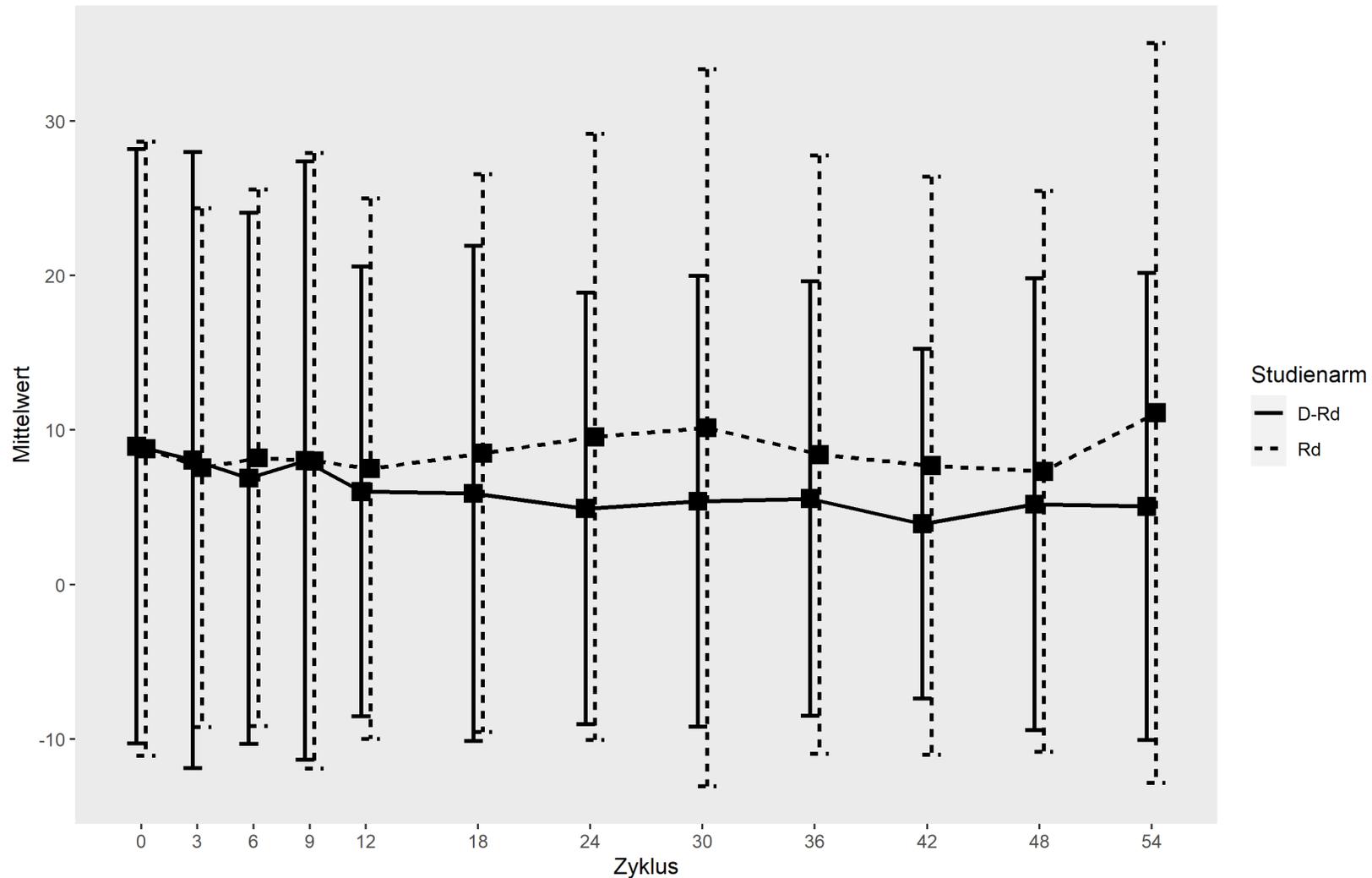


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.7.2 Morbidität – EORTC QLQ-C30 - ResponderanalysenTabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (12.02.2021) | | | | | | | | |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 244/368 (66,3 %) | 2,46 [2,07; 4,70] | 222/369 (60,2 %) | 4,57 [2,30; 4,70] | 1,31 [0,96; 1,77] p=0,0839 | 1,10 [0,99; 1,23] p=0,0834 | 6,10 % [-0,80 %; 13,00 %] p=0,0823 | 1,01 [0,84; 1,21] p=0,9106 |
| Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 242/368 (65,8 %) | 7,39 [4,73; 8,05] | 205/369 (55,6 %) | 5,58 [4,73; 7,72] | 1,54 [1,14; 2,07] p=0,0045 | 1,19 [1,05; 1,33] p=0,0047 | 10,30 % [3,20 %; 17,30 %] p=0,0042 | 1,01 [0,83; 1,21] p=0,9531 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 70/368 (19,0 %) | NA [NA; NA] | 68/369 (18,4 %) | NA [NA; NA] | 1,04 [0,72; 1,50] p=0,8322 | 1,03 [0,76; 1,40] p=0,8324 | 0,60 % [-5,00 %; 6,30 %] p=0,8322 | 0,90 [0,65; 1,26] p=0,5539 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 149/368 (40,5 %) | NA [21,19; NA] | 119/369 (32,2 %) | 54,60 [43,24; NA] | 1,44 [1,06; 1,95] p=0,0212 | 1,25 [1,03; 1,51] p=0,0213 | 8,10 % [1,30 %; 14,90 %] p=0,0202 | 1,13 [0,89; 1,44] p=0,3313 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 166/368 (45,1 %) | 27,04 [11,17; NA] | 149/369 (40,4 %) | 39,95 [10,25; 53,78] | 1,21 [0,91; 1,62] p=0,1960 | 1,12 [0,94; 1,32] p=0,1964 | 4,70 % [-2,40 %; 11,90 %] p=0,1945 | 0,96 [0,77; 1,20] p=0,7133 |

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

| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| <i>Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 152/368 (41,3 %) | NA [21,68; NA] | 127/369 (34,4 %) | NA [21,62; NA] | 1,34 [0,99; 1,80] p=0,0549 | 1,20 [0,99; 1,45] p=0,0558 | 6,90 % [-0,10 %; 13,90 %] p=0,0542 | 1,04 [0,82; 1,32] p=0,7486 |
| <i>Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 159/368 (43,2 %) | 43,60 [18,50; NA] | 116/369 (31,4 %) | NA [NA; NA] | 1,65 [1,22; 2,23] p=0,0010 | 1,37 [1,13; 1,66] p=0,0012 | 11,70 % [4,80 %; 18,70 %] p=0,0009 | 1,23 [0,96; 1,56] p=0,0958 |
| <i>Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 61/368 (16,6 %) | NA [NA; NA] | 43/369 (11,7 %) | NA [NA; NA] | 1,50 [0,99; 2,29] p=0,0567 | 1,42 [0,99; 2,05] p=0,0588 | 4,90 % [-0,10 %; 9,90 %] p=0,0559 | 1,23 [0,83; 1,82] p=0,3038 |
| <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 56/368 (15,2 %) | NA [NA; NA] | 49/369 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,77; 1,79] p=0,4491 | 1,15 [0,81; 1,63] p=0,4485 | 1,90 % [-3,10 %; 6,90 %] p=0,4481 | 1,04 [0,71; 1,53] p=0,8331 |

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

| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 244 Ereignisse (66,3 %) und im Kontrollarm 222 Ereignisse (60,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,46 Monate im Behandlungsarm und 4,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,84; 1,21]; p=0,9106).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 242 Ereignisse (65,8 %) und im Kontrollarm 205 Ereignisse (55,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,54 [1,14; 2,07]; p=0,0045), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,05; 1,33]; p=0,0047) und die Risikodifferenz (RD=10,30 % [3,20 %; 17,30 %]; p=0,0042) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,39 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,83; 1,21]; p=0,9531).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (19,0 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (18,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5539).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 149 Ereignisse (40,5 %) und im Kontrollarm 119 Ereignisse (32,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,44 [1,06; 1,95]; p=0,0212), das Relative Risiko (RR=1,25 [1,03; 1,51]; p=0,0213) und die Risikodifferenz (RD=8,10 % [1,30 %; 14,90 %]; p=0,0202) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 54,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,89; 1,44]; p=0,3313).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 166 Ereignisse (45,1 %) und im Kontrollarm 149 Ereignisse (40,4 %). 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 27,04 Monate im Behandlungsarm und 39,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,77; 1,20]; p=0,7133).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 152 Ereignisse (41,3 %) und im Kontrollarm 127 Ereignisse (34,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,82; 1,32]; p=0,7486).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 159 Ereignisse (43,2 %) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (31,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,65 [1,22; 2,23]; p=0,0010), das Relative Risiko (RR=1,37 [1,13; 1,66]; p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=11,70 % [4,80 %; 18,70 %]; p=0,0009) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 43,60 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,96; 1,56]; p=0,0958).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 61 Ereignisse (16,6 %) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (11,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,83; 1,82]; p=0,3038).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 56 Ereignisse (15,2 %) und im Kontrollarm 49 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=1,04 [0,71; 1,53]; p=0,8331).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (12.02.2021) | | | | | | | | |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 164/368 (44,6 %) | 39,42 [27,20; 54,51] | 168/369 (45,5 %) | 17,97 [10,78; 27,27] | 0,96 [0,72; 1,29] p=0,7909 | 0,98 [0,83; 1,15] p=0,7907 | -1,00 % [-8,10 %; 6,20 %] p=0,7907 | 0,69 [0,56; 0,86] p=0,0009 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 237/368 (64,4 %) | 4,86 [4,70; 7,52] | 225/369 (61,0 %) | 4,80 [4,63; 7,49] | 1,16 [0,86; 1,57] p=0,3389 | 1,05 [0,95; 1,18] p=0,3373 | 3,40 % [-3,50 %; 10,20 %] p=0,3366 | 0,85 [0,71; 1,02] p=0,0864 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 159/368 (43,2 %) | 38,70 [26,68; NA] | 145/369 (39,3 %) | 30,55 [21,32; 53,49] | 1,17 [0,87; 1,57] p=0,2904 | 1,10 [0,92; 1,30] p=0,2910 | 3,80 % [-3,30 %; 10,90 %] p=0,2901 | 0,92 [0,73; 1,16] p=0,4775 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 185/368 (50,3 %) | 29,01 [21,22; 40,84] | 177/369 (48,0 %) | 15,74 [10,25; 22,08] | 1,10 [0,82; 1,47] p=0,5320 | 1,05 [0,91; 1,21] p=0,5302 | 2,30 % [-4,90 %; 9,50 %] p=0,5300 | 0,78 [0,63; 0,96] p=0,0190 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 196/368 (53,3 %) | 16,92 [10,15; 29,18] | 171/369 (46,3 %) | 16,46 [10,19; 27,76] | 1,32 [0,99; 1,76] p=0,0623 | 1,15 [0,99; 1,33] p=0,0620 | 6,90 % [-0,30 %; 14,00 %] p=0,0608 | 0,94 [0,77; 1,16] p=0,5875 |

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

| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 162/368 (44,0 %) | 40,28 [27,66; NA] | 161/369 (43,6 %) | 26,02 [11,53; 32,26] | 1,01 [0,76; 1,36] p=0,9388 | 1,01 [0,86; 1,18] p=0,9384 | 0,30 % [-6,80 %; 7,40 %] p=0,9384 | 0,81 [0,65; 1,01] p=0,0562 |
| <i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 180/368 (48,9 %) | 21,68 [10,48; 33,77] | 173/369 (46,9 %) | 16,13 [7,72; 26,74] | 1,09 [0,81; 1,46] p=0,5602 | 1,05 [0,90; 1,21] p=0,5576 | 2,10 % [-5,00 %; 9,30 %] p=0,5575 | 0,84 [0,68; 1,04] p=0,1168 |
| <i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 235/368 (63,9 %) | 15,70 [10,25; 16,33] | 211/369 (57,2 %) | 10,64 [9,96; 15,97] | 1,33 [0,99; 1,80] p=0,0614 | 1,12 [0,99; 1,25] p=0,0615 | 6,70 % [-0,30 %; 13,60 %] p=0,0603 | 0,95 [0,79; 1,15] p=0,6274 |
| <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 91/368 (24,7 %) | NA [NA; NA] | 104/369 (28,2 %) | NA [48,82; NA] | 0,83 [0,60; 1,16] p=0,2869 | 0,88 [0,69; 1,11] p=0,2854 | -3,40 % [-9,70 %; 2,90 %] p=0,2844 | 0,67 [0,50; 0,89] p=0,0055 |

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

| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 164 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 168 Ereignisse (45,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,42 Monate im Behandlungsarm und 17,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,56; 0,86]; p=0,0009).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 237 Ereignisse (64,4 %) und im Kontrollarm 225 Ereignisse (61,0 %). 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 4,86 Monate im Behandlungsarm und 4,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,71; 1,02]; p=0,0864).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 159 Ereignisse (43,2 %) und im Kontrollarm 145 Ereignisse (39,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,70 Monate im Behandlungsarm und 30,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,73; 1,16]; p=0,4775).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 185 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (48,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 29,01 Monate im Behandlungsarm und 15,74 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,78 [0,63; 0,96]; p=0,0190).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 196 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 171 Ereignisse (46,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,92 Monate im Behandlungsarm und 16,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5875).

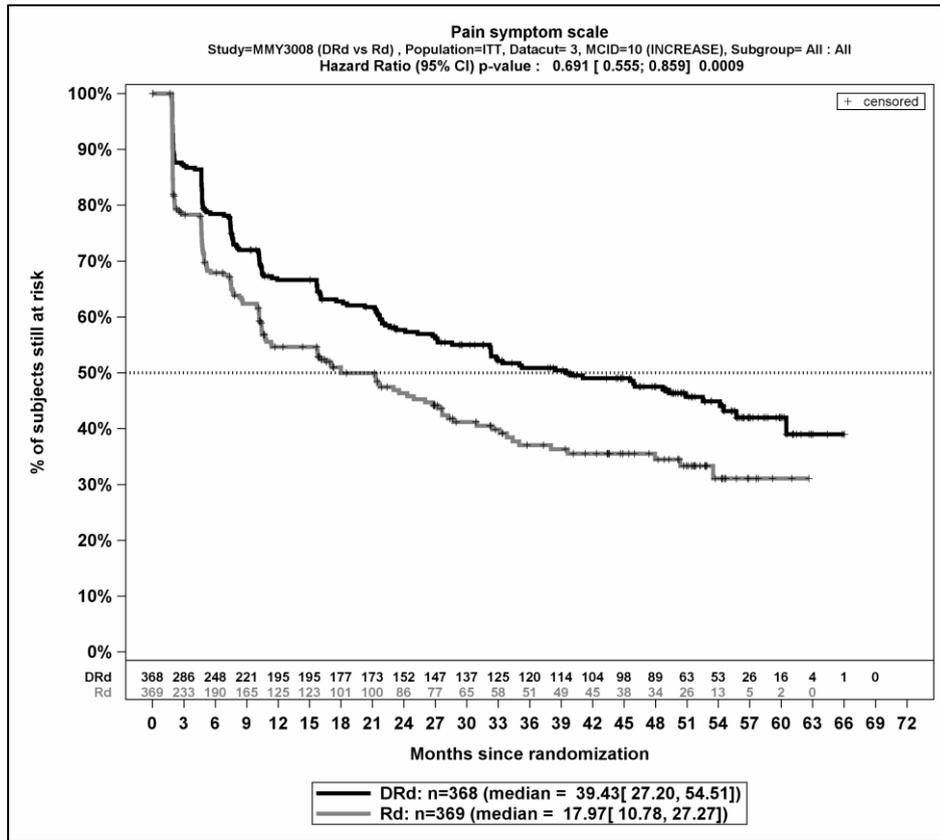
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 162 Ereignisse (44,0 %) und im Kontrollarm 161 Ereignisse (43,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 40,28 Monate im Behandlungsarm und 26,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,65; 1,01]; p=0,0562).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 180 Ereignisse (48,9 %) und im Kontrollarm 173 Ereignisse (46,9 %). 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 21,68 Monate im Behandlungsarm und 16,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,68; 1,04]; p=0,1168).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 235 Ereignisse (63,9 %) und im Kontrollarm 211 Ereignisse (57,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 15,70 Monate im Behandlungsarm und 10,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,79; 1,15]; p=0,6274).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 91 Ereignisse (24,7 %) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (28,2 %). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,67 [0,50; 0,89]; p=0,0055).

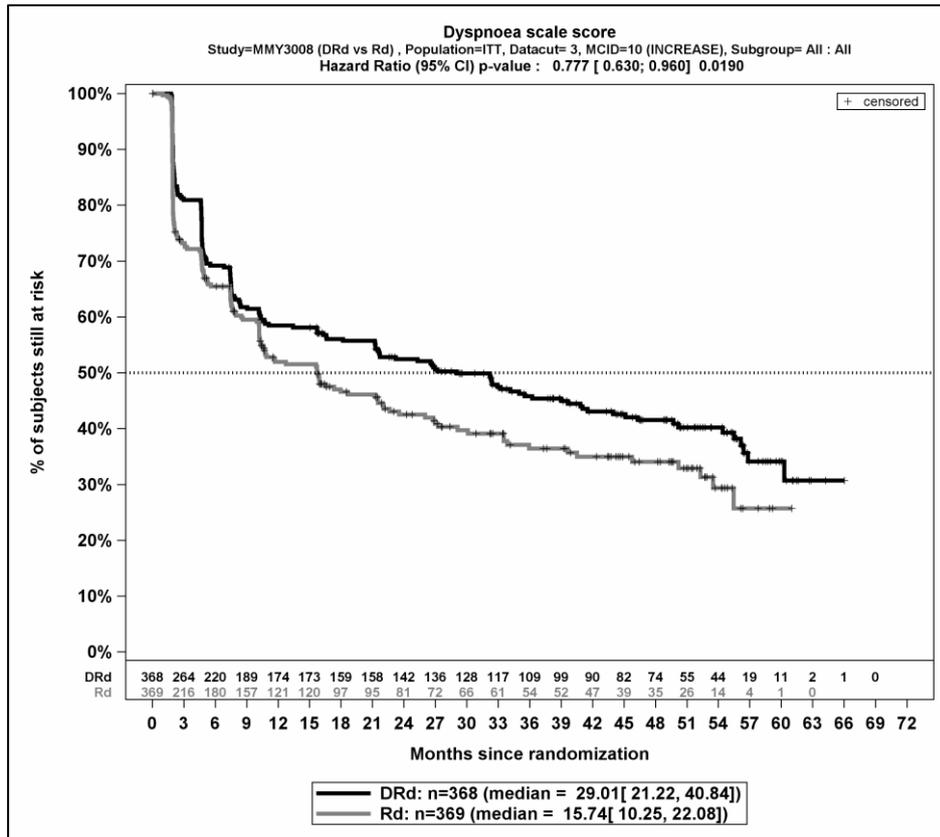
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 für die ITT-Population befinden sich in Abbildung 4-15, für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 in Abbildung 4-16 und für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 in Abbildung 4-17. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 für den 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

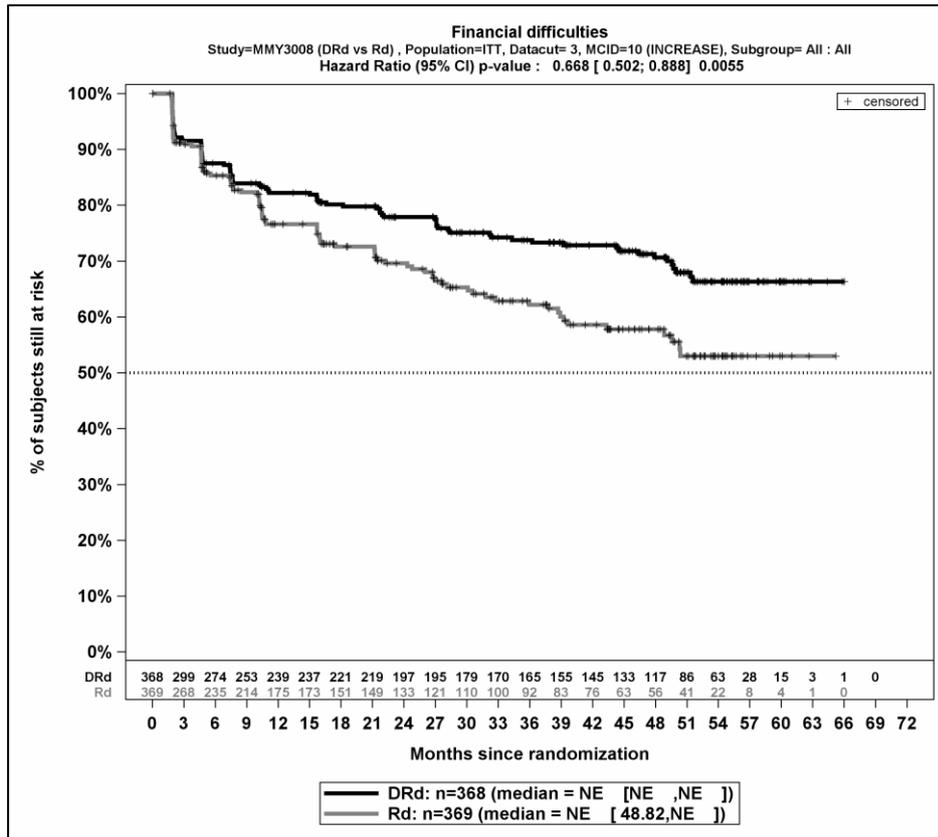
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, 3. Datenschnitt

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

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

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

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| MAIA | <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (40) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine höhere Punktezahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 3. Datenschnitt: 19.02.2021</p> |

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 3. Datenschnitt in der Tabelle 4-50 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 66 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 42 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote bis Woche 8 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt der Wert für die Rücklaufquote nach Krankheitsprogression zu beiden Zeitpunkten unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 42 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 48 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 3. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EORTC QLQ-C30 (D-Rd: 44,649 Monate, Rd: 22,834 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern kann Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *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.

4.3.1.3.1.8.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Verlaufswerte

In Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-69 und der dazugehörigen Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-23 werden die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* dargestellt.

Tabelle 4-64: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 56,733 | 24,810 | 349 | 56,160 | 24,202 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 62,255 | 19,945 | 309 | 59,250 | 19,219 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 64,894 | 19,165 | 282 | 62,973 | 18,796 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 66,609 | 18,725 | 242 | 64,015 | 19,388 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 66,372 | 18,868 | 241 | 63,071 | 20,533 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 65,545 | 17,439 | 196 | 63,861 | 20,445 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 65,745 | 17,568 | 171 | 64,620 | 18,956 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 65,054 | 17,457 | 148 | 64,302 | 20,274 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 66,468 | 17,831 | 123 | 64,295 | 20,538 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 64,884 | 18,141 | 104 | 64,183 | 19,702 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 63,673 | 18,345 | 82 | 64,533 | 19,764 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 65,467 | 18,191 | 63 | 66,931 | 19,455 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand

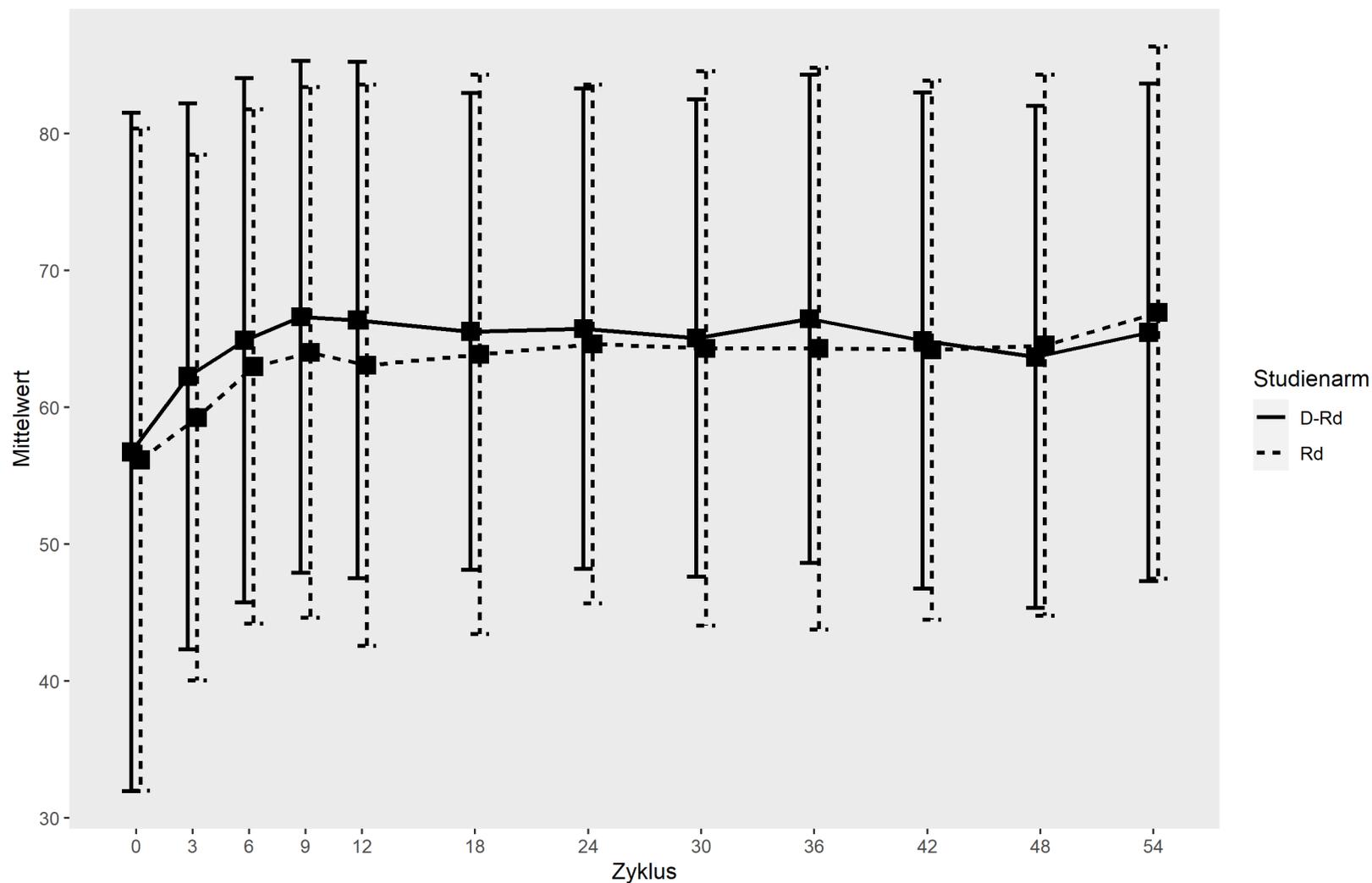


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Physische Funktion</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 63,917 | 28,704 | 349 | 66,571 | 26,132 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 68,854 | 24,195 | 309 | 69,579 | 22,235 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 73,672 | 20,438 | 282 | 73,995 | 19,858 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 75,557 | 21,459 | 242 | 74,380 | 20,325 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 77,102 | 19,186 | 241 | 75,104 | 20,290 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 75,615 | 20,279 | 196 | 76,267 | 20,300 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 75,984 | 20,007 | 171 | 74,269 | 21,246 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 76,129 | 19,984 | 148 | 75,405 | 19,578 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 75,873 | 19,875 | 123 | 74,688 | 21,270 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 74,367 | 20,650 | 104 | 76,218 | 19,592 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 75,808 | 19,284 | 82 | 79,756 | 20,379 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 75,720 | 19,650 | 63 | 75,450 | 20,939 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Physische Funktion

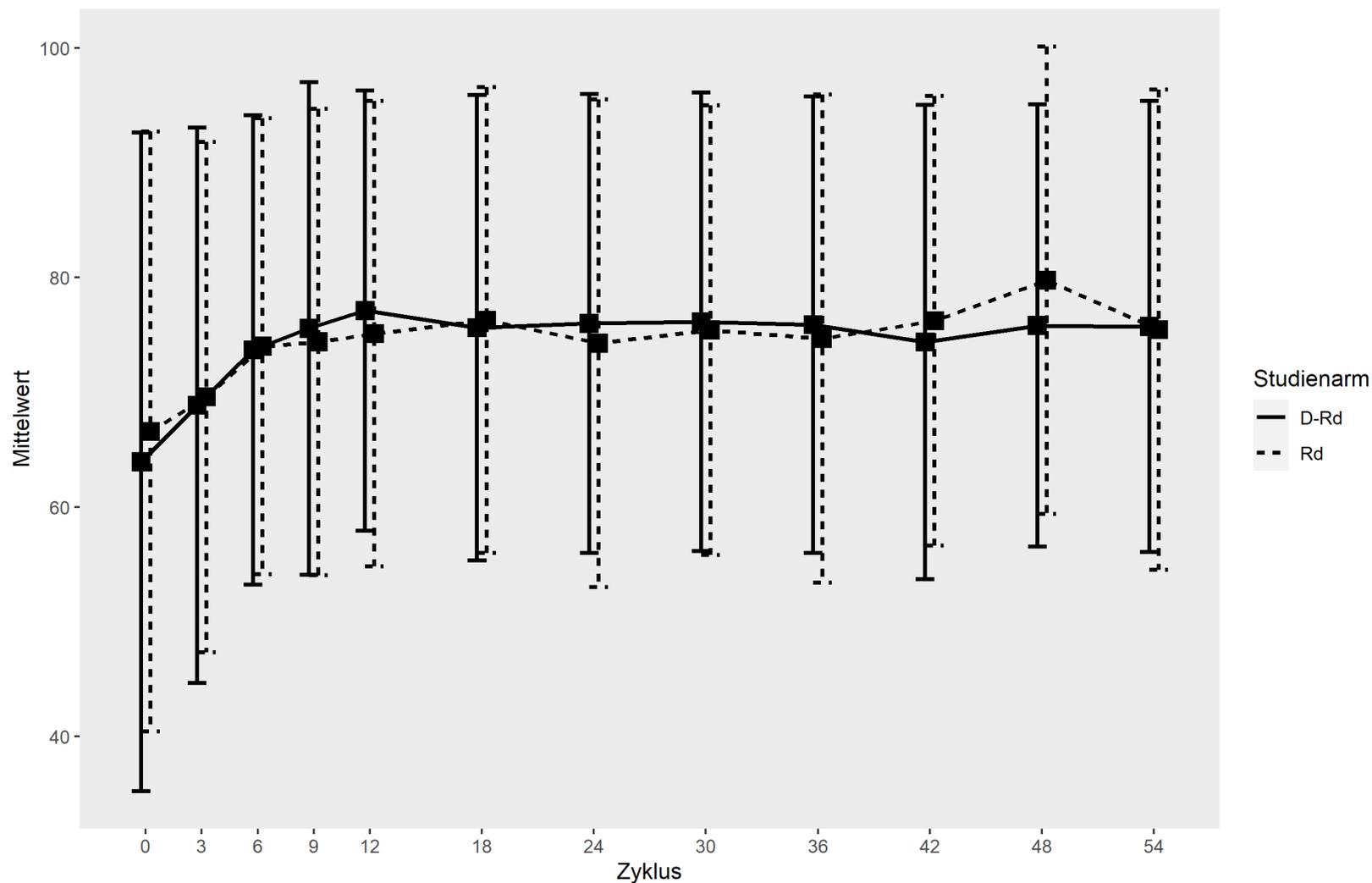


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Rollenfunktion</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 58,145 | 37,093 | 349 | 59,408 | 34,368 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 59,546 | 33,860 | 309 | 59,601 | 32,281 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 68,201 | 29,778 | 282 | 66,430 | 28,815 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 70,790 | 28,621 | 242 | 68,733 | 28,773 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 72,556 | 27,730 | 241 | 70,747 | 28,839 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 70,705 | 28,052 | 196 | 72,024 | 29,351 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 71,926 | 28,703 | 171 | 68,811 | 28,617 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 71,121 | 27,323 | 148 | 70,608 | 28,129 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 70,873 | 28,277 | 123 | 69,648 | 29,262 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 70,588 | 26,371 | 104 | 71,955 | 28,374 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 69,062 | 28,061 | 82 | 73,984 | 27,229 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 73,611 | 25,642 | 63 | 70,899 | 31,675 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion

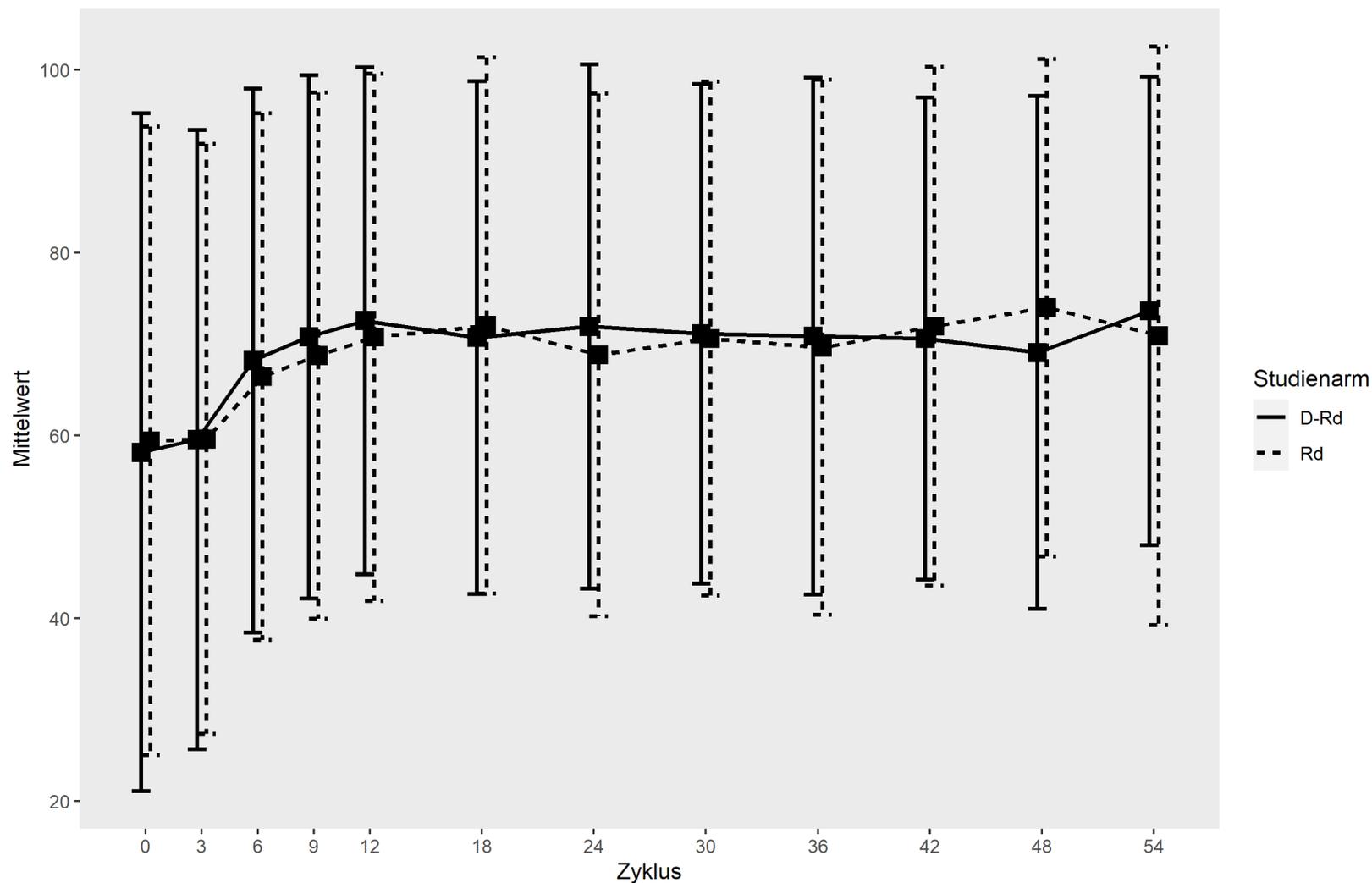


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|---|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Emotionale funktion</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 72,269 | 23,984 | 349 | 69,007 | 24,339 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 78,096 | 23,049 | 309 | 74,569 | 21,776 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 77,778 | 23,711 | 282 | 74,084 | 22,735 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 79,965 | 20,889 | 242 | 75,413 | 21,933 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 80,418 | 20,986 | 241 | 76,729 | 21,608 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 79,679 | 21,008 | 196 | 76,531 | 21,345 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 79,952 | 19,850 | 171 | 76,852 | 22,575 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 80,376 | 18,318 | 148 | 76,577 | 21,480 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 80,040 | 19,903 | 123 | 73,577 | 23,369 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 79,857 | 20,788 | 104 | 74,840 | 22,426 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 77,595 | 21,605 | 82 | 80,488 | 22,613 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 77,778 | 19,609 | 63 | 78,042 | 22,165 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion

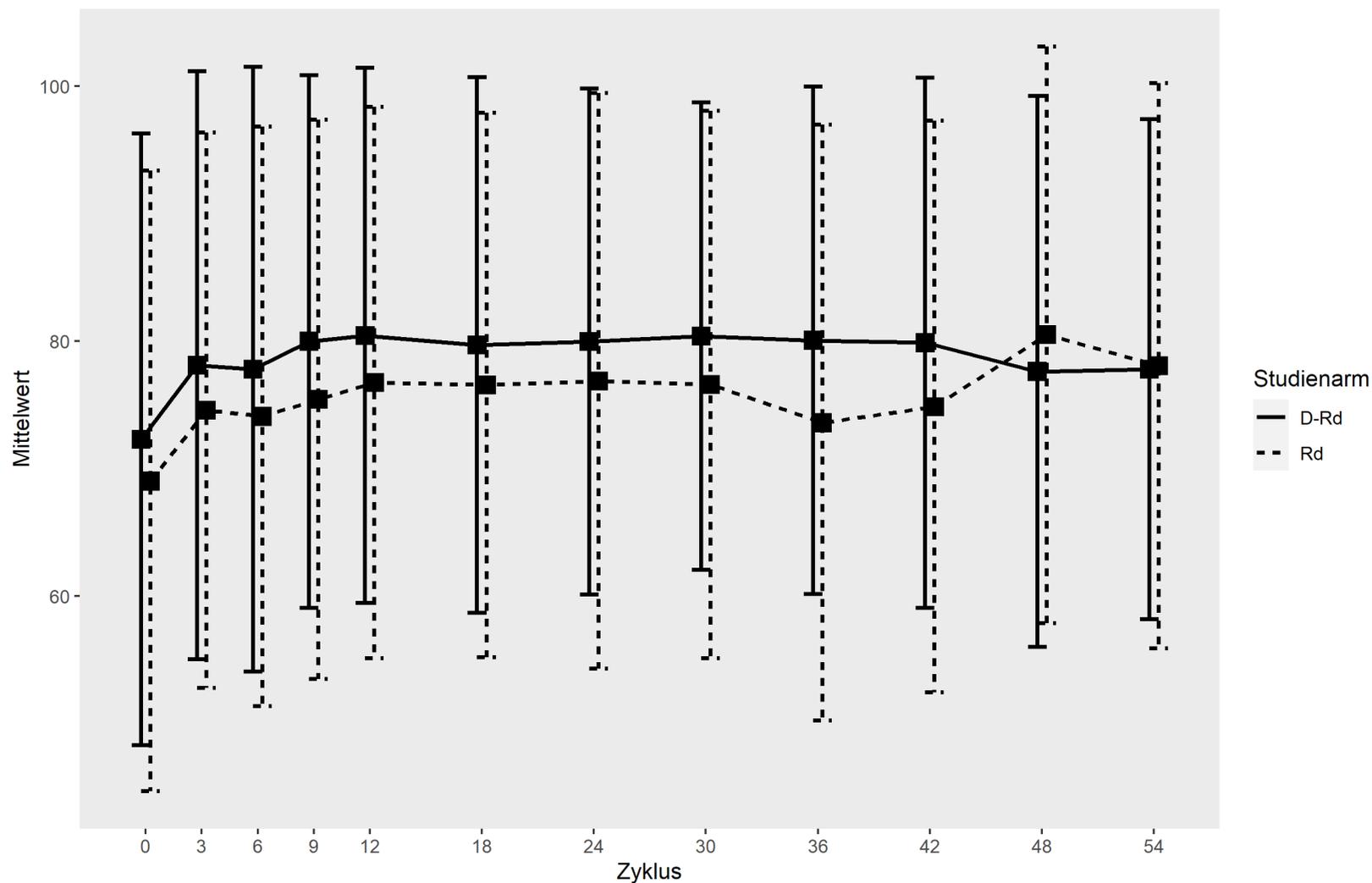


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Kognitive Funktion</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 79,379 | 24,616 | 349 | 80,564 | 23,063 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 79,979 | 22,825 | 309 | 81,769 | 20,985 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 79,365 | 22,713 | 281 | 80,249 | 20,470 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 79,384 | 20,903 | 242 | 80,992 | 18,818 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 80,448 | 21,574 | 241 | 80,913 | 20,067 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 78,782 | 22,057 | 196 | 80,527 | 19,952 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 78,757 | 21,875 | 171 | 78,265 | 19,562 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 78,187 | 20,041 | 148 | 78,153 | 21,283 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 75,873 | 23,227 | 123 | 75,068 | 22,419 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 76,203 | 22,592 | 104 | 78,686 | 21,719 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 75,150 | 22,766 | 82 | 79,268 | 19,167 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 76,010 | 22,109 | 63 | 78,571 | 20,397 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion

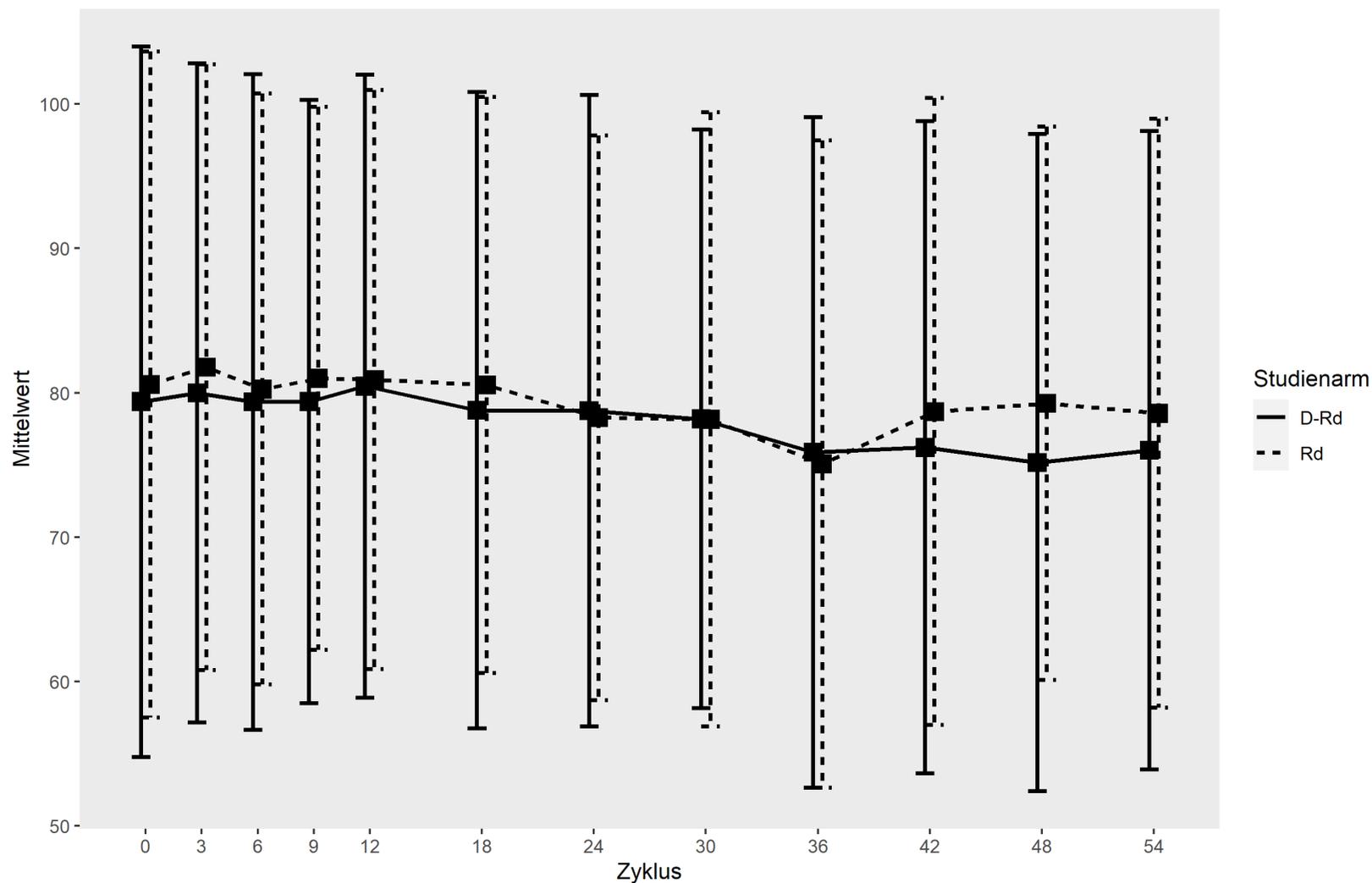


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| MAIA | | | | | | |
|--|------|------------|--------|-----|------------|--------|
| EORTC QLQ-C30 <i>Soziale Funktion</i> | D-Rd | | | Rd | | |
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD |
| ITT Population | 368 | | | 369 | | |
| Baseline | 354 | 69,915 | 34,443 | 349 | 71,538 | 30,353 |
| Zyklus 3 Tag 1 | 323 | 71,465 | 29,109 | 309 | 72,276 | 26,911 |
| Zyklus 6 Tag 1 | 315 | 76,772 | 25,572 | 281 | 75,623 | 25,352 |
| Zyklus 9 Tag 1 | 287 | 80,139 | 23,538 | 242 | 77,273 | 26,472 |
| Zyklus 12 Tag 1 | 283 | 80,860 | 23,649 | 241 | 79,599 | 23,666 |
| Zyklus 18 Tag 1 | 260 | 79,167 | 24,654 | 196 | 79,167 | 24,130 |
| Zyklus 24 Tag 1 | 244 | 79,645 | 23,571 | 171 | 80,312 | 21,820 |
| Zyklus 30 Tag 1 | 217 | 79,724 | 23,152 | 148 | 78,941 | 24,075 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 210 | 79,603 | 23,808 | 123 | 78,726 | 25,545 |
| Zyklus 42 Tag 1 | 187 | 78,788 | 25,314 | 104 | 79,968 | 25,481 |
| Zyklus 48 Tag 1 | 167 | 79,242 | 24,371 | 82 | 83,537 | 23,350 |
| Zyklus 54 Tag 1 | 132 | 79,040 | 23,805 | 63 | 83,333 | 23,570 |

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-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; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

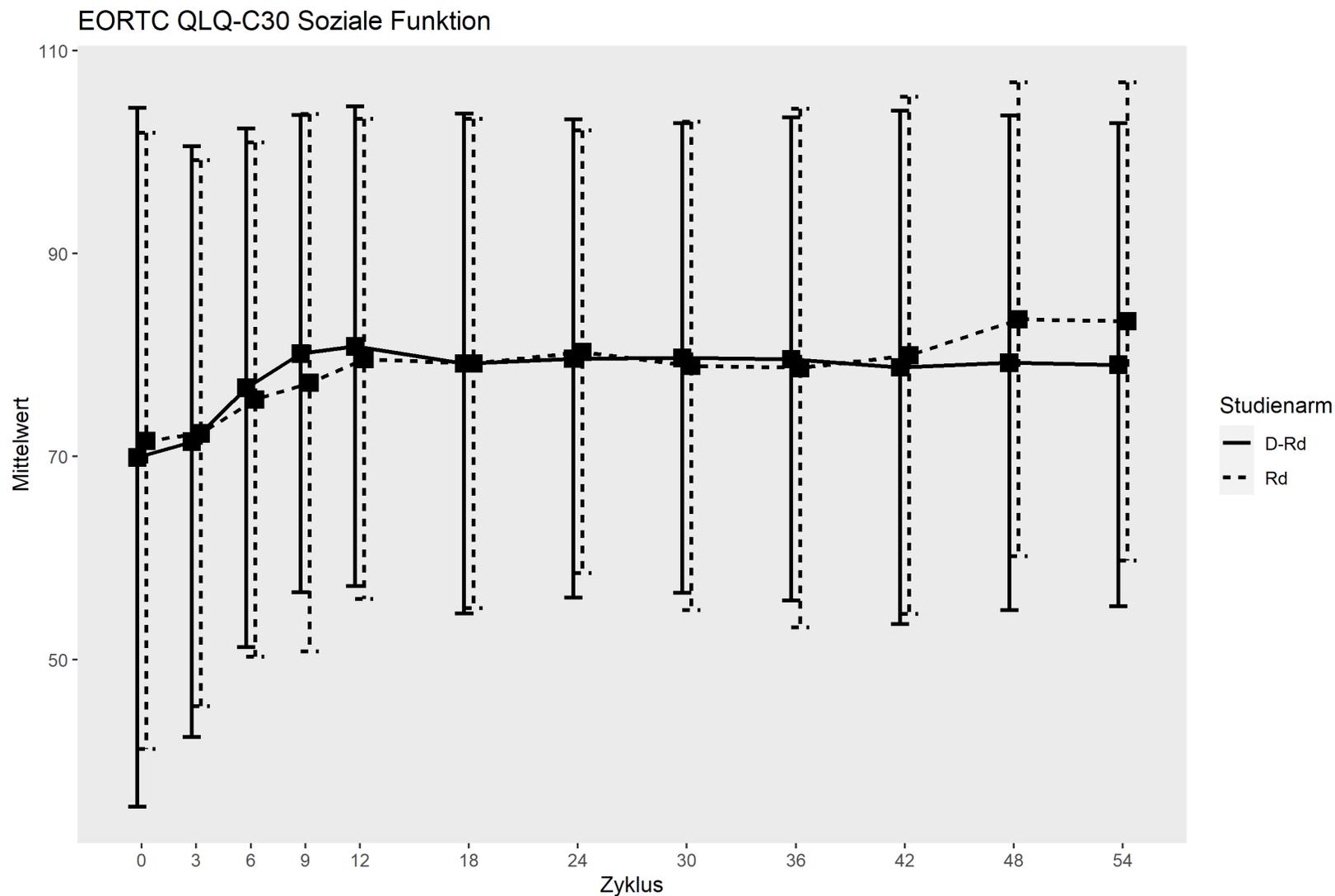


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.8.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 - ResponderanalysenTabelle 4-70: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 211/368 (57,3 %) | 8,15 [5,13; 10,64] | 191/369 (51,8 %) | 7,46 [4,89; 10,15] | 1,25 [0,94; 1,68] p=0,1306 | 1,11 [0,97; 1,26] p=0,1302 | 5,50 % [-1,60 %; 12,70 %] p=0,1290 | 0,94 [0,77; 1,15] p=0,5629 |
| Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 190/368 (51,6 %) | 10,41 [5,45; 21,62] | 154/369 (41,7 %) | 15,61 [7,59; NA] | 1,49 [1,11; 2,00] p=0,0073 | 1,24 [1,06; 1,44] p=0,0074 | 9,90 % [2,70 %; 17,00 %] p=0,0068 | 1,13 [0,91; 1,40] p=0,2695 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 202/368 (54,9 %) | 10,15 [5,22; 12,98] | 178/369 (48,2 %) | 7,92 [5,03; 15,87] | 1,31 [0,98; 1,76] p=0,0670 | 1,14 [0,99; 1,31] p=0,0667 | 6,70 % [-0,40 %; 13,90 %] p=0,0654 | 0,98 [0,80; 1,21] p=0,8838 |
| Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 180/368 (48,9 %) | 16,39 [10,19; 32,33] | 161/369 (43,6 %) | 10,61 [7,39; 32,46] | 1,24 [0,93; 1,66] p=0,1463 | 1,12 [0,96; 1,31] p=0,1456 | 5,30 % [-1,80 %; 12,50 %] p=0,1440 | 0,91 [0,73; 1,12] p=0,3682 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 140/368 (38,0 %) | NA [60,55; NA] | 131/369 (35,5 %) | NA [24,25; NA] | 1,11 [0,83; 1,50] p=0,4731 | 1,07 [0,89; 1,30] p=0,4767 | 2,60 % [-4,50 %; 9,60 %] p=0,4760 | 0,90 [0,71; 1,15] p=0,3993 |

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

| <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| <i>Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 169/368 (45,9 %) | 16,85 [8,44; NA] | 146/369 (39,6 %) | 37,78 [8,08; NA] | 1,30 [0,97; 1,74] p=0,0805 | 1,16 [0,98; 1,38] p=0,0809 | 6,40 % [-0,80 %; 13,60 %] p=0,0794 | 1,03 [0,82; 1,28] p=0,8222 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 211 Ereignisse (57,3 %) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (51,8 %). 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 8,15 Monate im Behandlungsarm und 7,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,15]; p=0,5629).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 190 Ereignisse (51,6 %) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (41,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,49 [1,11; 2,00]; p=0,0073), das Relative Risiko (RR=1,24 [1,06; 1,44]; p=0,0074) und die Risikodifferenz (RD=9,90 % [2,70 %; 17,00 %]; p=0,0068) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,41 Monate im Behandlungsarm und 15,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,91; 1,40]; p=0,2695).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 202 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 178 Ereignisse (48,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,15 Monate im Behandlungsarm und 7,92 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,80; 1,21]; p=0,8838).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 180 Ereignisse (48,9 %) und im Kontrollarm 161 Ereignisse (43,6 %). 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 16,39 Monate im Behandlungsarm und 10,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,73; 1,12]; p=0,3682).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 140 Ereignisse (38,0 %) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (35,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,71; 1,15]; p=0,3993).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 169 Ereignisse (45,9 %) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (39,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,85 Monate im Behandlungsarm und 37,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,82; 1,28]; p=0,8222).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 182/368 (49,5 %) | 26,78 [17,51; 39,79] | 167/369 (45,3 %) | 21,26 [11,37; 28,68] | 1,19 [0,89; 1,59] p=0,2498 | 1,09 [0,94; 1,27] p=0,2490 | 4,20 % [-2,90 %; 11,30 %] p=0,2484 | 0,87 [0,71; 1,08] p=0,2130 |
| Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 162/368 (44,0 %) | 45,47 [27,76; NA] | 165/369 (44,7 %) | 21,52 [12,75; 33,51] | 0,97 [0,72; 1,30] p=0,8355 | 0,98 [0,84; 1,16] p=0,8356 | -0,80 % [-7,90 %; 6,40 %] p=0,8356 | 0,77 [0,62; 0,96] p=0,0217 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 209/368 (56,8 %) | 10,22 [7,33; 18,17] | 193/369 (52,3 %) | 10,19 [6,80; 15,70] | 1,20 [0,90; 1,61] p=0,2232 | 1,08 [0,95; 1,24] p=0,2234 | 4,40 % [-2,70 %; 11,60 %] p=0,2224 | 0,92 [0,76; 1,12] p=0,4107 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 156/368 (42,4 %) | 46,09 [32,59; NA] | 144/369 (39,0 %) | 32,23 [16,53; 45,60] | 1,15 [0,86; 1,55] p=0,3496 | 1,09 [0,91; 1,29] p=0,3509 | 3,30 % [-3,70 %; 10,40 %] p=0,3501 | 0,84 [0,67; 1,06] p=0,1462 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| MAIA | 237/368 (64,4 %) | 7,98 [7,42; 15,70] | 200/369 (54,2 %) | 10,15 [7,52; 11,56] | 1,54 [1,14; 2,08] p=0,0045 | 1,19 [1,05; 1,34] p=0,0048 | 10,20 % [3,20 %; 17,20 %] p=0,0043 | 0,95 [0,78; 1,14] p=0,5653 |

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

| <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| <i>Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 209/368 (56,8 %) | 10,68 [7,49; 21,19] | 203/369 (55,0 %) | 7,52 [4,83; 10,41] | 1,07 [0,80; 1,44] p=0,6283 | 1,03 [0,91; 1,17] p=0,6270 | 1,80 % [-5,30 %; 8,90 %] p=0,6271 | 0,82 [0,67; 0,99] p=0,0448 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 182 Ereignisse (49,5 %) und im Kontrollarm 167 Ereignisse (45,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,78 Monate im Behandlungsarm und 21,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,71; 1,08]; p=0,2130).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 162 Ereignisse (44,0 %) und im Kontrollarm 165 Ereignisse (44,7 %). 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 45,47 Monate im Behandlungsarm und 21,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,77 [0,62; 0,96]; p=0,0217).

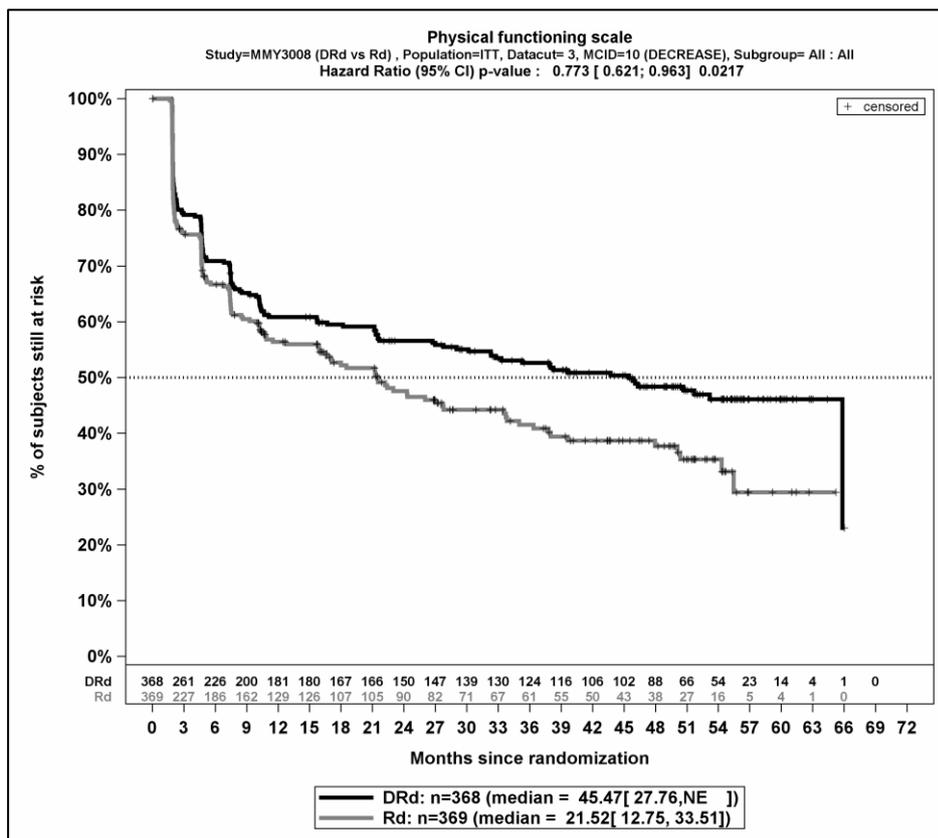
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 209 Ereignisse (56,8 %) und im Kontrollarm 193 Ereignisse (52,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,22 Monate im Behandlungsarm und 10,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,76; 1,12]; p=0,4107).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 156 Ereignisse (42,4 %) und im Kontrollarm 144 Ereignisse (39,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 46,09 Monate im Behandlungsarm und 32,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,67; 1,06]; p=0,1462).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 237 Ereignisse (64,4 %) und im Kontrollarm 200 Ereignisse (54,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,54 [1,14; 2,08]; p=0,0045), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,05; 1,34]; p=0,0048) und die Risikodifferenz (RD=10,20 % [3,20 %; 17,20 %]; p=0,0043) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,98 Monate im Behandlungsarm und 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,78; 1,14]; p=0,5653).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 209 Ereignisse (56,8 %) und im Kontrollarm 203 Ereignisse (55,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,68 Monate im Behandlungsarm und 7,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,82 [0,67; 0,99]; p=0,0448).

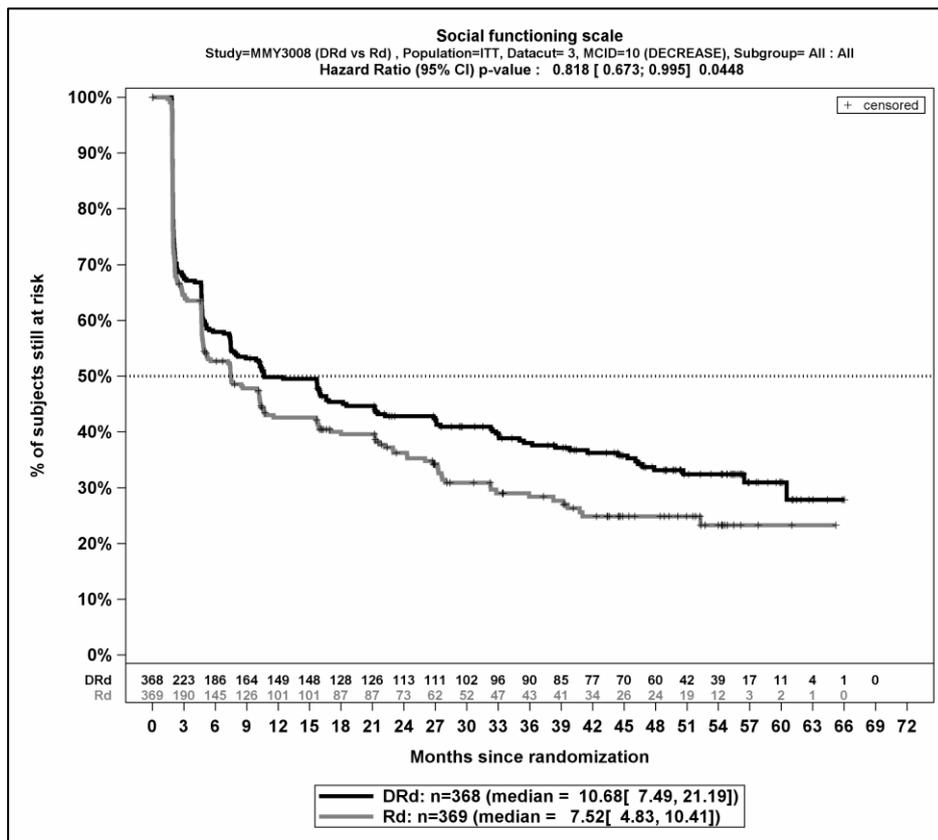
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-24 und für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt in Abbildung 4-25. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10* befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



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

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, 3. Datenschnitt



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

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, 3. Datenschnitt

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

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

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

4.3.1.3.1.9 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| MAIA | <p>Alle schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert.</p> <p>Bei Studienteilnehmern, die eine nachfolgende Myelomtherapie mit therapeutischer Absicht für das Multiple Myelom während des Erfassungszeitraums für unerwünschte Ereignisse erhalten, werden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die möglicherweise, wahrscheinlich, oder definitiv im Zusammenhang mit Daratumumab stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder • ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird <p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Auf der Ebene der SOC und / oder der PT im Bericht wird die Häufigkeit der AE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) • UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind |

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) ohne Schwellenwert
- UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) ohne Schwellenwert

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt.

Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (im folgenden Infusionsreaktionen genannt) (nur für den D-Rd-Arm) (im eCRF als infusionsbezogen gekennzeichnet)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC)
 - Infektionen durch opportunistische Erreger (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
 - Virusinfektionen (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
- Blutungen (als SMQ mit ausgeschlossenen Laborbegriffen)
- Interferenz mit Blutkompatibilitätstest (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
- Tumorlysesyndrom (als SMQ)
- Intravaskuläre Hämolyse (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
- Zytopenie (PT-Aggregation)
 - Neutropenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
 - Thrombozytopenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
 - Anämie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
 - Lymphopenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation)
- Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens)

Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gemäß Statistischem Analyseplan in einem Datenspezifizierungsdokument definiert (82). Die entsprechenden Angaben befinden sich in Anhang 4-H.

Die Darstellung erfolgt jeweils für:

- Jegliche UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)
- UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)

Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:

3. Datenschnitt: 19.02.2021

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen (electronic Case report Form); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology

Criteria for Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MAIA | | | | | | |
| Jegliche UE | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| UE CTCAE ≥ 3 | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| SUE | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von besonderem Interesse. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-

Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie MAIA für den D-Rd-Arm 1,09 % $((368-364)/368)$, für den Rd-Arm 1,08 % $((369-365)/369)$. Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann 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. Sowohl im D-Rd-Arm als auch im Rd-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,5 %). Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im D-Rd-Arm 96,2 % und im Rd-Arm 88,8 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 5 % bzw. 10 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (D-Rd-Arm: 77,2 %, Rd-Arm: 70,4 %), dennoch ist auch hier weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie MAIA für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (MAIA) 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

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCTTabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] Monate ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] Monate ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Jegliche UE | | | | | | | | |
| MAIA | 364/364 (100,0 %) | 0,03 [NA; NA] | 363/365 (99,5 %) | 0,20 [0,13; 0,26] | NA [NA; NA] NA | 1,00 [1,00; 1,01] p=0,1573 | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1569 | 1,58 [1,36; 1,85] p<0,0001 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | | |
| MAIA | 350/364 (96,2 %) | 0,72 [0,69; 1,08] | 324/365 (88,8 %) | 1,91 [1,64; 2,86] | 3,19 [1,71; 5,97] p=0,0001 | 1,08 [1,04; 1,13] p=0,0002 | 7,40 % [3,60 %; 11,20 %] p=0,0001 | 1,37 [1,17; 1,60] p<0,0001 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | | |
| MAIA | 281/364 (77,2 %) | 12,85 [7,56; 16,46] | 257/365 (70,4 %) | 9,82 [7,62; 12,71] | 1,43 [1,02; 2,00] p=0,0341 | 1,10 [1,01; 1,20] p=0,0356 | 6,80 % [0,50 %; 13,20 %] p=0,0343 | 0,93 [0,79; 1,11] p=0,4342 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | | |
| MAIA | 46/364 (12,6 %) | NA [NA; NA] | 82/365 (22,5 %) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,34; 0,74] p=0,0005 | 0,56 [0,40; 0,78] p=0,0006 | -9,80 % [-15,30 %; -4,40 %] p=0,0004 | 0,42 [0,29; 0,60] p<0,0001 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | | |
| MAIA | 176/364 (48,4 %) | 40,44 [32,46; 48,16] | 131/365 (35,9 %) | 48,10 [37,88; NA] | 1,68 [1,25; 2,27] p=0,0006 | 1,35 [1,13; 1,60] p=0,0007 | 12,40 % [5,40 %; 19,50 %] p=0,0006 | 1,18 [0,94; 1,48] p=0,1621 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] Monate ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] Monate ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 364 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 363 Ereignisse (99,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate im Behandlungsarm und 0,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,58 [1,36; 1,85]; p<0,0001).

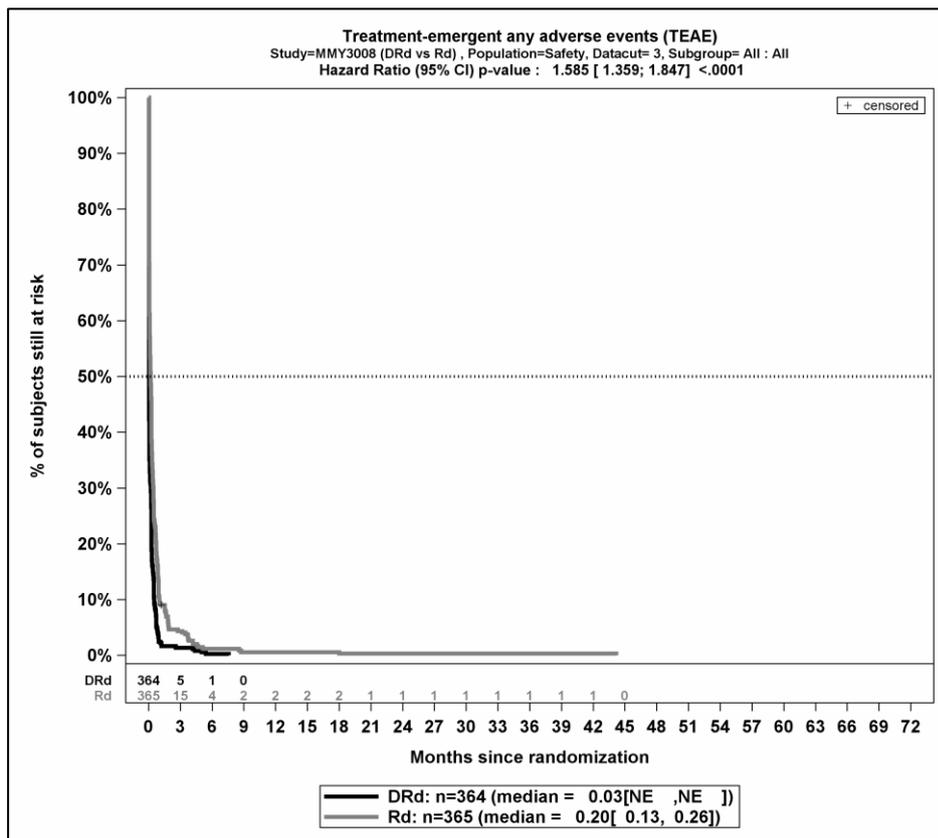
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* im Behandlungsarm 350 Ereignisse (96,2 %) und im Kontrollarm 324 Ereignisse (88,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,19 [1,71; 5,97]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,08 [1,04; 1,13]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=7,40 % [3,60 %; 11,20 %]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,37 [1,17; 1,60]; p<0,0001).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 281 Ereignisse (77,2 %) und im Kontrollarm 257 Ereignisse (70,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,43 [1,02; 2,00]; p=0,0341), das Relative Risiko (RR=1,10 [1,01; 1,20]; p=0,0356) und die Risikodifferenz (RD=6,80 % [0,50 %; 13,20 %]; p=0,0343) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,85 Monate im Behandlungsarm und 9,82 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,79; 1,11]; p=0,4342).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (12,6 %) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (22,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,50 [0,34; 0,74]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=0,56 [0,40; 0,78]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=-9,80 % [-15,30 %; -4,40 %]; p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,29; 0,60]; p<0,0001).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* im Behandlungsarm 176 Ereignisse (48,4 %) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,68 [1,25; 2,27]; p=0,0006), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,13; 1,60]; p=0,0007) und die Risikodifferenz (RD=12,40 % [5,40 %; 19,50 %]; p=0,0006) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 40,44 Monate im Behandlungsarm und 48,10 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,94; 1,48]; p=0,1621).

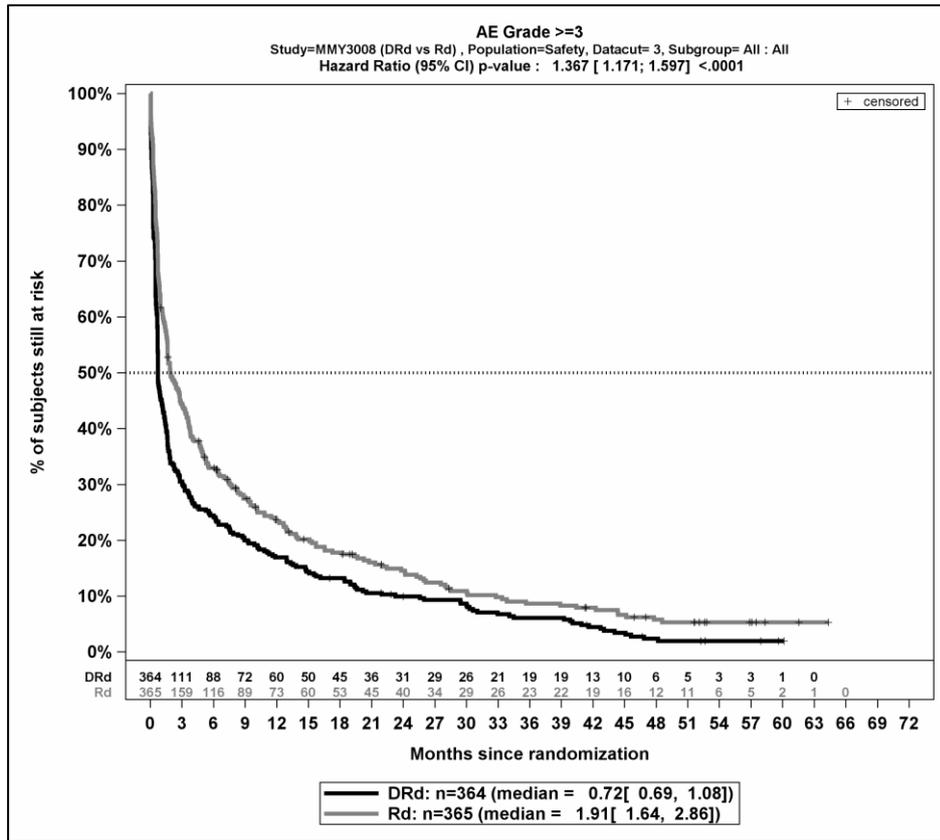
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt in Abbildung 4-26, für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Abbildung 4-27, für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in Abbildung 4-28, für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* in Abbildung 4-29 und für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* in Abbildung 4-30.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

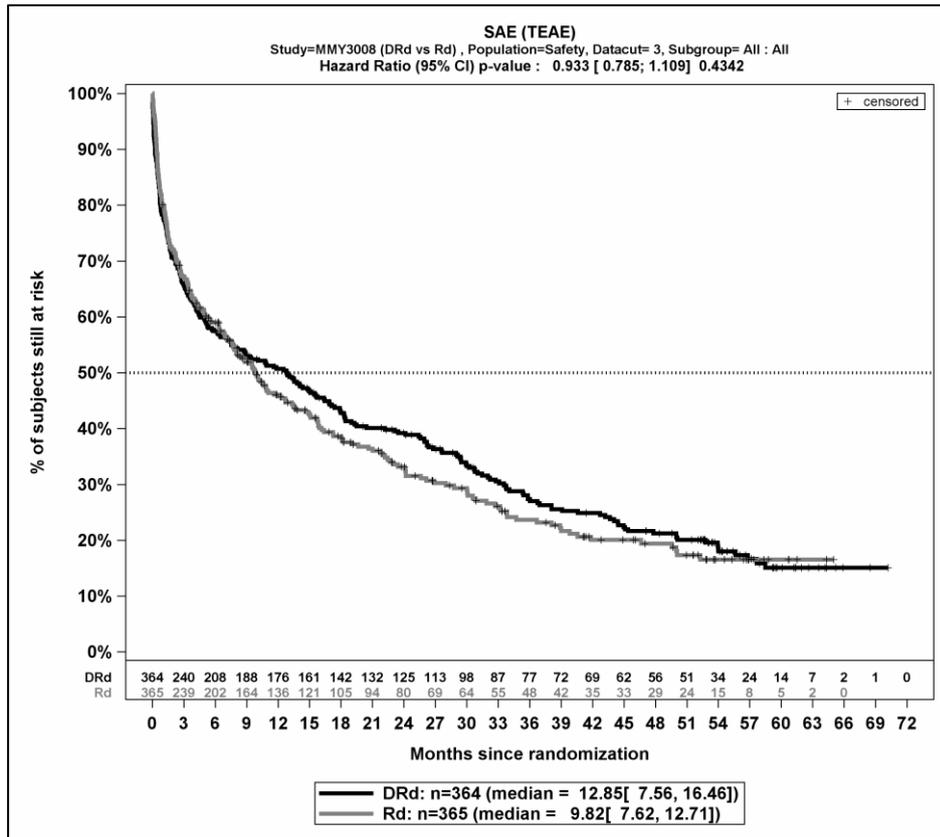
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

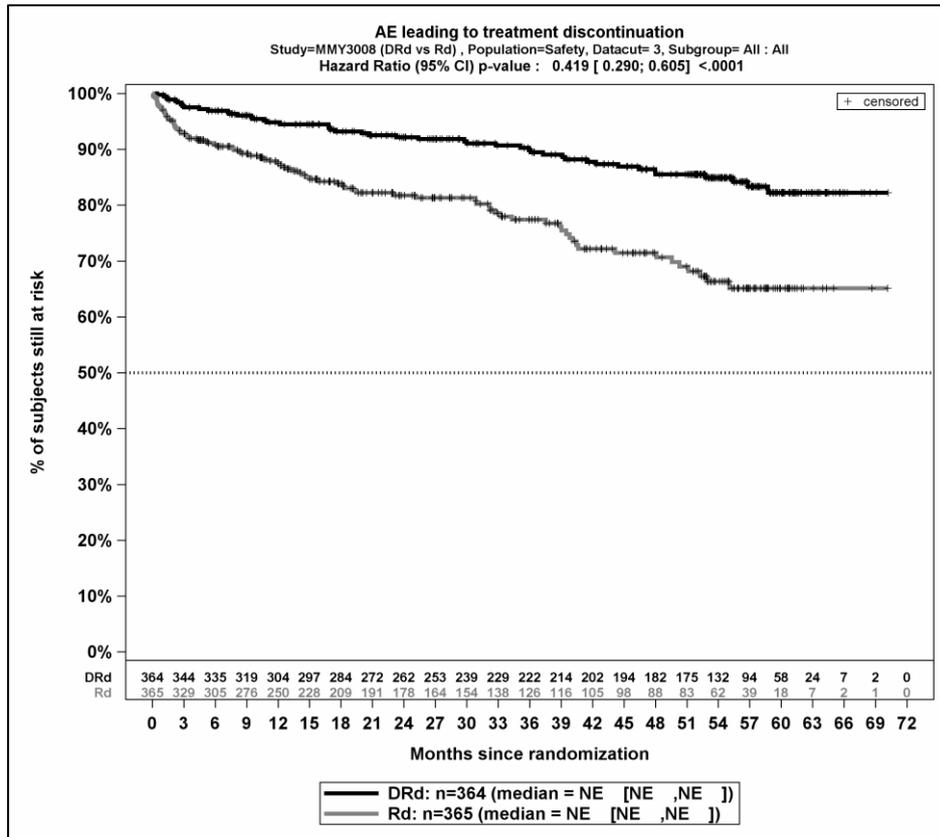
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

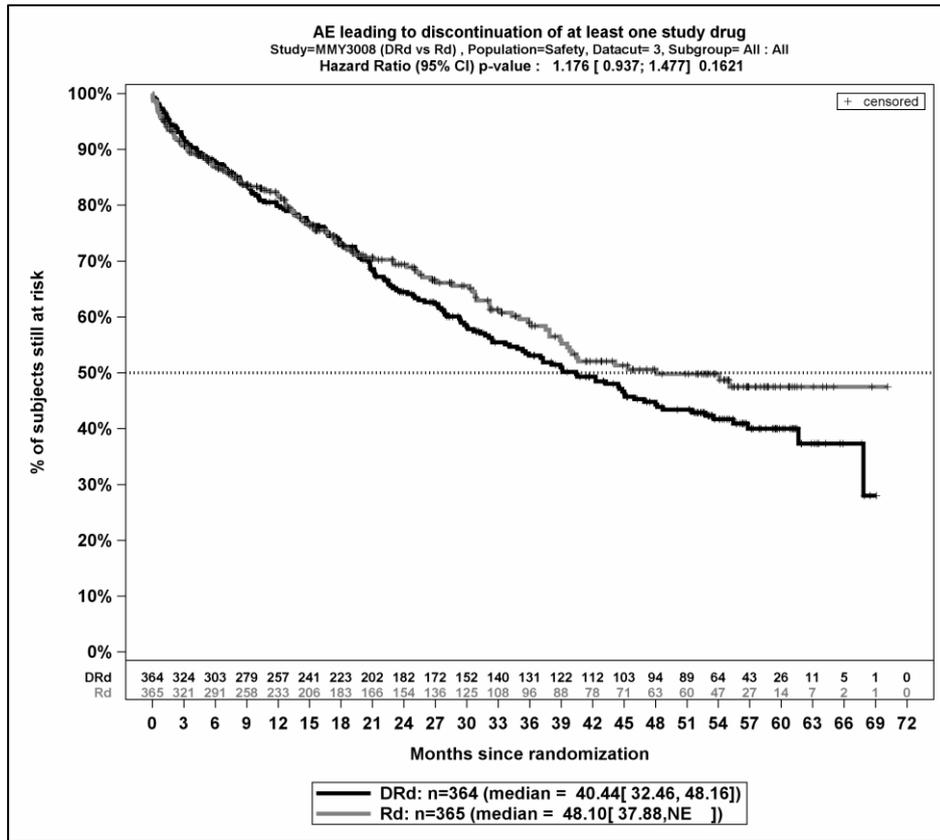
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit ≥ 10 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesamtrate | 364/364 (100,0 %) | 0,03 [NA; NA] | 363/365 (99,5 %) | 0,20 [0,13; 0,26] | NA [NA; NA] NA | 1,00 [1,00; 1,01] p=0,1573 | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1569 | 1,58 [1,36; 1,85] p<0,0001 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 328/364 (90,1 %) | 4,21 [3,32; 5,09] | 284/365 (77,8 %) | 5,39 [4,67; 6,90] | 2,60 [1,70; 3,98] p<0,0001 | 1,16 [1,09; 1,24] p<0,0001 | 12,30 % [7,00 %; 17,50 %] p<0,0001 | 1,15 [0,98; 1,35] p=0,0967 |
| Bronchitis | 124/364 (34,1 %) | NA [NA; NA] | 85/365 (23,3 %) | NA [NA; NA] | 1,76 [1,26; 2,46] p=0,0009 | 1,47 [1,17; 1,84] p=0,0011 | 10,80 % [4,50 %; 17,20 %] p=0,0008 | 1,23 [0,93; 1,62] p=0,1425 |
| Pneumonie | 110/364 (30,2 %) | NA [NA; NA] | 66/365 (18,1 %) | NA [NA; NA] | 1,95 [1,38; 2,76] p=0,0001 | 1,67 [1,27; 2,18] p=0,0002 | 12,10 % [5,90 %; 18,20 %] p=0,0001 | 1,41 [1,03; 1,92] p=0,0291 |
| Infektion der oberen Atemwege | 95/364 (26,1 %) | NA [NA; NA] | 54/365 (14,8 %) | NA [NA; NA] | 2,09 [1,43; 3,06] p=0,0001 | 1,76 [1,31; 2,37] p=0,0002 | 11,30 % [5,60 %; 17,00 %] p=0,0001 | 1,46 [1,04; 2,04] p=0,0272 |
| Nasopharyngitis | 92/364 (25,3 %) | NA [NA; NA] | 66/365 (18,1 %) | NA [NA; NA] | 1,54 [1,07; 2,21] p=0,0185 | 1,39 [1,06; 1,84] p=0,0191 | 7,10 % [1,20 %; 13,10 %] p=0,0178 | 1,16 [0,84; 1,59] p=0,3648 |
| Harnwegsinfektion | 78/364 (21,4 %) | NA [NA; NA] | 49/365 (13,4 %) | NA [NA; NA] | 1,77 [1,19; 2,61] p=0,0043 | 1,60 [1,16; 2,22] p=0,0047 | 8,10 % [2,60 %; 13,50 %] p=0,0040 | 1,38 [0,96; 1,97] p=0,0816 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Grippe | 47/364 (12,9 %) | NA [NA; NA] | 30/365 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 1,65 [1,02; 2,68] p=0,0394 | 1,57 [1,02; 2,42] p=0,0413 | 4,70 % [0,20 %; 9,20 %] p=0,0388 | 1,19 [0,75; 1,89] p=0,4568 |
| Rhinitis | 38/364 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 1,78 [1,02; 3,08] p=0,0403 | 1,66 [1,02; 2,70] p=0,0423 | 4,10 % [0,20 %; 8,10 %] p=0,0390 | 1,24 [0,73; 2,08] p=0,4278 |
| Gastroenteritis | 35/364 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 1,68 [0,96; 2,94] p=0,0683 | 1,60 [0,96; 2,65] p=0,0714 | 3,60 % [-0,30 %; 7,40 %] p=0,0676 | 1,24 [0,73; 2,13] p=0,4266 |
| Infektion der unteren Atemwege | 26/364 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 25/365 (6,8 %) | NA [NA; NA] | 1,05 [0,59; 1,85] p=0,8768 | 1,04 [0,61; 1,77] p=0,8768 | 0,30 % [-3,40 %; 4,00 %] p=0,8766 | 0,86 [0,50; 1,50] p=0,5998 |
| Sinusitis | 26/364 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 1,58 [0,84; 2,97] p=0,1525 | 1,53 [0,85; 2,76] p=0,1564 | 2,50 % [-0,90 %; 5,90 %] p=0,1529 | 1,18 [0,64; 2,20] p=0,5981 |
| Zystitis | 24/364 (6,6 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 2,49 [1,17; 5,26] p=0,0139 | 2,39 [1,16; 4,93] p=0,0179 | 3,80 % [0,80 %; 6,90 %] p=0,0139 | 1,78 [0,85; 3,75] p=0,1263 |
| Konjunktivitis | 18/364 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,31 [0,64; 2,67] p=0,4573 | 1,29 [0,66; 2,56] p=0,4579 | 1,10 % [-1,90 %; 4,10 %] p=0,4571 | 0,88 [0,43; 1,79] p=0,7314 |
| Pharyngitis | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,48 [0,68; 3,25] p=0,3247 | 1,46 [0,69; 3,08] p=0,3269 | 1,40 % [-1,40 %; 4,10 %] p=0,3236 | 1,20 [0,56; 2,60] p=0,6427 |
| Zellulitis | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 1,06 [0,51; 2,19] p=0,8736 | 1,06 [0,53; 2,09] p=0,8742 | 0,20 % [-2,70 %; 3,10 %] p=0,8741 | 0,82 [0,40; 1,68] p=0,5905 |
| Orale Candidose | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 0,87 [0,43; 1,78] p=0,7121 | 0,88 [0,45; 1,73] p=0,7109 | -0,60 % [-3,50 %; 2,40 %] p=0,7108 | 0,79 [0,40; 1,59] p=0,5145 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Zahnabszess | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,42 [0,63; 3,23] p=0,3956 | 1,41 [0,64; 3,13] p=0,3986 | 1,10 % [-1,50 %; 3,70 %] p=0,3969 | 1,12 [0,49; 2,55] p=0,7821 |
| Sepsis | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,49; 2,40] p=0,8493 | 1,08 [0,50; 2,33] p=0,8493 | 0,30 % [-2,40 %; 2,90 %] p=0,8492 | 0,85 [0,38; 1,87] p=0,6802 |
| Hautinfektion | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 2,04 [0,75; 5,53] p=0,1536 | 2,00 [0,76; 5,29] p=0,1633 | 1,60 % [-0,60 %; 3,90 %] p=0,1525 | 1,33 [0,50; 3,59] p=0,5668 |
| Herpes zoster | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 0,61 [0,28; 1,30] p=0,1918 | 0,62 [0,29; 1,29] p=0,1972 | -1,90 % [-4,70 %; 1,00 %] p=0,1925 | 0,41 [0,19; 0,89] p=0,0241 |
| Zahninfektion | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,43; 2,37] p=0,9813 | 1,01 [0,44; 2,30] p=0,9813 | 0,00 % [-2,40 %; 2,50 %] p=0,9812 | 0,69 [0,30; 1,62] p=0,4007 |
| Divertikulitis | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 2,26 [0,77; 6,63] p=0,1308 | 2,21 [0,77; 6,36] p=0,1403 | 1,60 % [-0,50 %; 3,80 %] p=0,1274 | 1,75 [0,60; 5,08] p=0,3008 |
| Erysipel | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,39 [0,55; 3,51] p=0,4866 | 1,37 [0,56; 3,35] p=0,4875 | 0,80 % [-1,50 %; 3,10 %] p=0,4856 | 0,99 [0,40; 2,49] p=0,9857 |
| Onychomykose | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,50 [0,78; 8,03] p=0,1100 | 2,46 [0,78; 7,75] p=0,1234 | 1,60 % [-0,40 %; 3,60 %] p=0,1103 | 1,54 [0,47; 5,02] p=0,4722 |
| Oraler Herpes | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,31; 1,78] p=0,5017 | 0,75 [0,32; 1,75] p=0,5017 | -0,80 % [-3,30 %; 1,60 %] p=0,5000 | 0,66 [0,28; 1,58] p=0,3534 |
| Durch Pilze verursachte Hautinfektion | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,33; 2,01] p=0,6645 | 0,82 [0,35; 1,96] p=0,6644 | -0,50 % [-2,90 %; 1,80 %] p=0,6635 | 0,63 [0,26; 1,54] p=0,3150 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gingivitis | 5/364 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 0,49 [0,17; 1,47] p=0,1970 | 0,50 [0,17; 1,46] p=0,2054 | -1,40 % [-3,40 %; 0,70 %] p=0,1933 | 0,38 [0,13; 1,13] p=0,0814 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 327/364 (89,8 %) | 1,22 [0,95; 1,71] | 285/365 (78,1 %) | 2,76 [1,68; 3,71] | 2,50 [1,64; 3,81] p<0,0001 | 1,15 [1,08; 1,23] p<0,0001 | 11,70 % [6,50 %; 17,00 %] p<0,0001 | 1,44 [1,23; 1,70] p<0,0001 |
| Ermüdung | 162/364 (44,5 %) | 57,95 [32,39; NA] | 114/365 (31,2 %) | NA [NA; NA] | 1,90 [1,37; 2,62] p<0,0001 | 1,42 [1,19; 1,70] p=0,0001 | 13,20 % [6,60 %; 19,80 %] p<0,0001 | 1,44 [1,13; 1,83] p=0,0032 |
| Ödem peripher | 155/364 (42,6 %) | 56,61 [37,13; NA] | 115/365 (31,5 %) | NA [NA; NA] | 1,63 [1,20; 2,21] p=0,0018 | 1,35 [1,12; 1,64] p=0,0019 | 11,10 % [4,20 %; 18,00 %] p=0,0016 | 1,23 [0,96; 1,57] p=0,0951 |
| Asthenie | 134/364 (36,8 %) | NA [63,54; NA] | 100/365 (27,4 %) | NA [56,80; NA] | 1,56 [1,14; 2,14] p=0,0060 | 1,34 [1,09; 1,67] p=0,0064 | 9,40 % [2,80 %; 16,10 %] p=0,0056 | 1,19 [0,92; 1,54] p=0,1938 |
| Fieber | 96/364 (26,4 %) | NA [NA; NA] | 67/365 (18,4 %) | NA [NA; NA] | 1,59 [1,12; 2,26] p=0,0096 | 1,43 [1,09; 1,89] p=0,0104 | 8,00 % [2,00 %; 14,00 %] p=0,0095 | 1,35 [0,98; 1,85] p=0,0617 |
| Schüttelfrost | 49/364 (13,5 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 9,57 [4,01; 22,84] p<0,0001 | 8,19 [3,56; 18,86] p<0,0001 | 11,80 % [8,10 %; 15,50 %] p<0,0001 | 8,07 [3,46; 18,86] p<0,0001 |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 26/364 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 1,14 [0,64; 2,03] p=0,6535 | 1,13 [0,66; 1,95] p=0,6547 | 0,80 % [-2,80 %; 4,50 %] p=0,6547 | 0,90 [0,51; 1,58] p=0,7038 |
| Grippeähnliche Erkrankung | 21/364 (5,8 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 1,26 [0,65; 2,45] p=0,4917 | 1,24 [0,67; 2,31] p=0,4912 | 1,10 % [-2,10 %; 4,30 %] p=0,4898 | 1,05 [0,55; 2,01] p=0,8717 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Periphere Schwellung | 17/364 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 24/365 (6,6 %) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,36; 1,31] p=0,2499 | 0,70 [0,39; 1,28] p=0,2504 | -2,00 % [-5,30 %; 1,30 %] p=0,2462 | 0,52 [0,28; 0,98] p=0,0436 |
| Schmerz | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,92 [0,81; 4,58] p=0,1325 | 1,88 [0,81; 4,39] p=0,1415 | 1,90 % [-0,60 %; 4,50 %] p=0,1341 | 1,70 [0,72; 4,03] p=0,2256 |
| Unwohlsein | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,70 [0,73; 3,94] p=0,2147 | 1,67 [0,74; 3,78] p=0,2199 | 1,60 % [-0,90 %; 4,20 %] p=0,2127 | 1,31 [0,57; 3,00] p=0,5283 |
| Gangstörung | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,43 [0,62; 3,28] p=0,3963 | 1,41 [0,63; 3,13] p=0,3997 | 1,10 % [-1,50 %; 3,70 %] p=0,3962 | 1,11 [0,49; 2,53] p=0,7961 |
| Brustkorbbeschwerden | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 4,47 [1,25; 16,03] p=0,0117 | 4,29 [1,24; 14,82] p=0,0212 | 2,70 % [0,60 %; 4,80 %] p=0,0113 | 4,08 [1,16; 14,37] p=0,0283 |
| Ödem | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 3,10 [0,98; 9,76] p=0,0439 | 3,01 [0,97; 9,31] p=0,0553 | 2,20 % [0,10 %; 4,30 %] p=0,0422 | 2,23 [0,71; 6,97] p=0,1676 |
| Brustkorbschmerz | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,35; 1,94] p=0,6647 | 0,83 [0,36; 1,91] p=0,6644 | -0,60 % [-3,00 %; 1,90 %] p=0,6632 | 0,74 [0,32; 1,73] p=0,4871 |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 0,51 [0,23; 1,12] p=0,0887 | 0,53 [0,25; 1,12] p=0,0948 | -2,40 % [-5,20 %; 0,40 %] p=0,0880 | 0,37 [0,17; 0,81] p=0,0123 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 324/364 (89,0 %) | 1,22 [0,92; 1,64] | 299/365 (81,9 %) | 1,54 [1,12; 2,04] | 1,78 [1,17; 2,72] p=0,0065 | 1,09 [1,02; 1,16] p=0,0068 | 7,10 % [2,00 %; 12,30 %] p=0,0063 | 1,12 [0,95; 1,31] p=0,1708 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Diarrhö | 239/364 (65,7 %) | 16,33 [12,75; 19,45] | 187/365 (51,2 %) | 17,68 [15,38; 26,02] | 1,82 [1,35; 2,45] p<0,0001 | 1,28 [1,13; 1,45] p<0,0001 | 14,40 % [7,40 %; 21,50 %] p<0,0001 | 1,14 [0,94; 1,38] p=0,1898 |
| Obstipation | 157/364 (43,1 %) | NA [35,81; NA] | 137/365 (37,5 %) | NA [46,49; NA] | 1,26 [0,94; 1,69] p=0,1278 | 1,15 [0,96; 1,37] p=0,1283 | 5,60 % [-1,60 %; 12,70 %] p=0,1271 | 1,10 [0,88; 1,39] p=0,4020 |
| Übelkeit | 132/364 (36,3 %) | NA [NA; NA] | 88/365 (24,1 %) | NA [NA; NA] | 1,78 [1,30; 2,46] p=0,0004 | 1,50 [1,20; 1,89] p=0,0004 | 12,20 % [5,50 %; 18,80 %] p=0,0003 | 1,51 [1,15; 1,98] p=0,0029 |
| Erbrechen | 75/364 (20,6 %) | NA [NA; NA] | 50/365 (13,7 %) | NA [NA; NA] | 1,65 [1,11; 2,44] p=0,0132 | 1,50 [1,09; 2,08] p=0,0140 | 6,90 % [1,50 %; 12,30 %] p=0,0126 | 1,30 [0,91; 1,87] p=0,1520 |
| Abdominalschmerz | 57/364 (15,7 %) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8 %) | NA [NA; NA] | 1,39 [0,91; 2,14] p=0,1282 | 1,33 [0,92; 1,92] p=0,1287 | 3,90 % [-1,10 %; 8,80 %] p=0,1265 | 1,07 [0,71; 1,59] p=0,7519 |
| Schmerzen Oberbauch | 40/364 (11,0 %) | NA [NA; NA] | 30/365 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 1,38 [0,84; 2,25] p=0,2050 | 1,34 [0,85; 2,10] p=0,2072 | 2,80 % [-1,50 %; 7,10 %] p=0,2051 | 1,10 [0,68; 1,77] p=0,7036 |
| Dyspepsie | 30/364 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 31/365 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 0,96 [0,57; 1,63] p=0,8851 | 0,96 [0,60; 1,56] p=0,8850 | -0,30 % [-4,30 %; 3,70 %] p=0,8848 | 0,84 [0,51; 1,39] p=0,4893 |
| Stomatitis | 25/364 (6,9 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 1,98 [1,00; 3,92] p=0,0467 | 1,92 [0,99; 3,71] p=0,0519 | 3,30 % [0,10 %; 6,50 %] p=0,0465 | 1,76 [0,90; 3,45] p=0,1006 |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung | 21/364 (5,8 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 0,91 [0,49; 1,67] p=0,7576 | 0,91 [0,52; 1,62] p=0,7575 | -0,50 % [-4,00 %; 2,90 %] p=0,7577 | 0,75 [0,41; 1,36] p=0,3395 |
| Zahnschmerzen | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,53; 1,89] p=0,9989 | 1,00 [0,55; 1,83] p=0,9989 | 0,00 % [-3,30 %; 3,30 %] p=0,9989 | 0,74 [0,40; 1,38] p=0,3448 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Hämorrhoiden | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,76 [0,83; 3,74] p=0,1321 | 1,74 [0,84; 3,62] p=0,1388 | 2,20 % [-0,70 %; 5,10 %] p=0,1329 | 1,45 [0,69; 3,06] p=0,3301 |
| Leistenbruch | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 2,06 [0,87; 4,88] p=0,0959 | 2,01 [0,87; 4,64] p=0,1026 | 2,20 % [-0,40 %; 4,80 %] p=0,0943 | 1,52 [0,65; 3,56] p=0,3397 |
| Bauch aufgetrieben | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,34 [0,63; 2,88] p=0,4478 | 1,33 [0,64; 2,77] p=0,4486 | 1,10 % [-1,70 %; 3,90 %] p=0,4466 | 1,21 [0,57; 2,56] p=0,6205 |
| Gastritis | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,41 [0,62; 3,23] p=0,4134 | 1,39 [0,63; 3,08] p=0,4165 | 1,10 % [-1,50 %; 3,60 %] p=0,4135 | 1,14 [0,50; 2,59] p=0,7491 |
| Mundtrockenheit | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 21/365 (5,8 %) | NA [NA; NA] | 0,65 [0,33; 1,30] p=0,2218 | 0,66 [0,34; 1,29] p=0,2266 | -1,90 % [-5,10 %; 1,20 %] p=0,2212 | 0,59 [0,30; 1,17] p=0,1318 |
| Rektalblutung | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,36 [0,57; 3,28] p=0,4869 | 1,35 [0,57; 3,21] p=0,4910 | 0,90 % [-1,60 %; 3,30 %] p=0,4878 | 0,99 [0,41; 2,36] p=0,9802 |
| Karies | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,75 [0,87; 8,70] p=0,0725 | 2,71 [0,87; 8,46] p=0,0859 | 1,90 % [-0,20 %; 3,90 %] p=0,0718 | 1,86 [0,58; 5,96] p=0,2954 |
| Flatulenz | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,56 [0,80; 8,21] p=0,1027 | 2,50 [0,80; 7,80] p=0,1157 | 1,70 % [-0,30 %; 3,60 %] p=0,1032 | 2,24 [0,70; 7,20] p=0,1762 |
| Dysphagie | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,63 [0,24; 1,65] p=0,3468 | 0,64 [0,25; 1,64] p=0,3497 | -1,10 % [-3,30 %; 1,20 %] p=0,3431 | 0,47 [0,18; 1,23] p=0,1235 |
| Mundulzeration | 6/364 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,21; 1,66] p=0,3175 | 0,60 [0,22; 1,65] p=0,3224 | -1,10 % [-3,20 %; 1,00 %] p=0,3157 | 0,54 [0,20; 1,48] p=0,2312 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 301/364 (82,7 %) | 3,75 [3,06; 5,03] | 267/365 (73,2 %) | 4,96 [3,29; 6,47] | 1,75 [1,23; 2,50] p=0,0020 | 1,13 [1,04; 1,22] p=0,0021 | 9,50 % [3,50 %; 15,50 %] p=0,0018 | 1,06 [0,90; 1,25] p=0,5028 |
| Rückenschmerzen | 149/364 (40,9 %) | 58,38 [37,19; NA] | 109/365 (29,9 %) | NA [47,64; NA] | 1,62 [1,20; 2,21] p=0,0019 | 1,37 [1,12; 1,67] p=0,0021 | 11,00 % [4,10 %; 17,90 %] p=0,0017 | 1,16 [0,90; 1,49] p=0,2460 |
| Muskelspasmen | 110/364 (30,2 %) | NA [NA; NA] | 84/365 (23,0 %) | NA [NA; NA] | 1,45 [1,04; 2,02] p=0,0286 | 1,31 [1,03; 1,68] p=0,0292 | 7,20 % [0,80 %; 13,60 %] p=0,0275 | 1,22 [0,92; 1,62] p=0,1739 |
| Arthralgie | 105/364 (28,8 %) | NA [NA; NA] | 79/365 (21,6 %) | NA [NA; NA] | 1,48 [1,05; 2,08] p=0,0239 | 1,33 [1,04; 1,71] p=0,0245 | 7,20 % [1,00 %; 13,40 %] p=0,0230 | 1,03 [0,77; 1,38] p=0,8526 |
| Schmerz in einer Extremität | 80/364 (22,0 %) | NA [NA; NA] | 58/365 (15,9 %) | NA [NA; NA] | 1,49 [1,02; 2,16] p=0,0384 | 1,38 [1,02; 1,87] p=0,0392 | 6,00 % [0,40 %; 11,70 %] p=0,0373 | 1,07 [0,76; 1,51] p=0,6770 |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 73/364 (20,1 %) | NA [NA; NA] | 56/365 (15,3 %) | NA [NA; NA] | 1,38 [0,94; 2,02] p=0,0963 | 1,31 [0,95; 1,80] p=0,0984 | 4,70 % [-0,80 %; 10,30 %] p=0,0961 | 1,03 [0,72; 1,47] p=0,8705 |
| Knochenschmerzen | 44/364 (12,1 %) | NA [NA; NA] | 40/365 (11,0 %) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,71; 1,76] p=0,6307 | 1,10 [0,74; 1,65] p=0,6332 | 1,10 % [-3,50 %; 5,80 %] p=0,6334 | 0,91 [0,59; 1,40] p=0,6684 |
| Muskuläre Schwäche | 41/364 (11,3 %) | NA [NA; NA] | 26/365 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 1,70 [1,00; 2,89] p=0,0502 | 1,57 [1,00; 2,47] p=0,0518 | 4,10 % [0,00 %; 8,10 %] p=0,0489 | 1,28 [0,78; 2,10] p=0,3312 |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | 40/364 (11,0 %) | NA [NA; NA] | 47/365 (12,9 %) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,53; 1,31] p=0,4253 | 0,85 [0,57; 1,26] p=0,4259 | -1,90 % [-6,60 %; 2,80 %] p=0,4244 | 0,64 [0,42; 0,98] p=0,0408 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Myalgie | 35/364 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 28/365 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 1,28 [0,75; 2,16] p=0,3651 | 1,24 [0,78; 1,99] p=0,3647 | 1,90 % [-2,20 %; 5,90 %] p=0,3631 | 0,95 [0,57; 1,58] p=0,8520 |
| Nackenschmerzen | 30/364 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 31/365 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 0,96 [0,57; 1,62] p=0,8861 | 0,96 [0,60; 1,56] p=0,8859 | -0,30 % [-4,30 %; 3,70 %] p=0,8859 | 0,70 [0,42; 1,17] p=0,1765 |
| Osteoarthritis | 29/364 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,73; 2,32] p=0,3635 | 1,27 [0,76; 2,15] p=0,3649 | 1,70 % [-2,00 %; 5,40 %] p=0,3631 | 0,90 [0,52; 1,57] p=0,7210 |
| Wirbelsäulenschmerz | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 0,91 [0,48; 1,72] p=0,7778 | 0,92 [0,52; 1,64] p=0,7769 | -0,50 % [-3,80 %; 2,80 %] p=0,7768 | 0,72 [0,39; 1,33] p=0,3009 |
| Arthritis | 17/364 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 2,18 [0,93; 5,12] p=0,0671 | 2,13 [0,93; 4,87] p=0,0742 | 2,50 % [-0,20 %; 5,10 %] p=0,0663 | 1,65 [0,71; 3,84] p=0,2476 |
| Kieferschmerzen | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 1,07 [0,52; 2,19] p=0,8619 | 1,06 [0,53; 2,12] p=0,8614 | 0,30 % [-2,70 %; 3,20 %] p=0,8611 | 0,84 [0,41; 1,72] p=0,6393 |
| Gelenkschwellung | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,52 [0,69; 3,37] p=0,3002 | 1,48 [0,70; 3,14] p=0,3026 | 1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p=0,2974 | 1,10 [0,50; 2,40] p=0,8094 |
| Bandscheibenprotrusion | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 5,13 [1,11; 23,70] p=0,0205 | 5,02 [1,10; 22,99] p=0,0375 | 2,20 % [0,40 %; 4,00 %] p=0,0196 | 3,17 [0,69; 14,62] p=0,1392 |
| Osteonekrose des Kiefers | 8/364 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,67 [0,27; 1,65] p=0,3797 | 0,68 [0,28; 1,63] p=0,3833 | -1,10 % [-3,50 %; 1,30 %] p=0,3804 | 0,49 [0,20; 1,21] p=0,1205 |
| Flankenschmerz | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,25; 1,83] p=0,4420 | 0,69 [0,27; 1,78] p=0,4436 | -0,90 % [-3,00 %; 1,30 %] p=0,4400 | 0,55 [0,21; 1,46] p=0,2328 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 295/364 (81,0 %) | 1,22 [0,72; 1,81] | 252/365 (69,0 %) | 5,42 [3,78; 8,57] | 1,96 [1,39; 2,78] p=0,0001 | 1,18 [1,08; 1,28] p=0,0001 | 12,20 % [6,00 %; 18,30 %] p=0,0001 | 1,42 [1,20; 1,69] p<0,0001 |
| Neutropenie | 223/364 (61,3 %) | 9,33 [3,71; 17,71] | 165/365 (45,2 %) | 29,47 [20,86; 50,04] | 1,95 [1,45; 2,63] p<0,0001 | 1,36 [1,18; 1,56] p<0,0001 | 16,10 % [9,10 %; 23,20 %] p<0,0001 | 1,54 [1,26; 1,89] p<0,0001 |
| Anämie | 154/364 (42,3 %) | NA [39,98; NA] | 150/365 (41,1 %) | 47,34 [28,02; NA] | 1,06 [0,79; 1,42] p=0,7193 | 1,03 [0,87; 1,22] p=0,7183 | 1,30 % [-5,80 %; 8,40 %] p=0,7185 | 0,87 [0,69; 1,09] p=0,2215 |
| Thrombozytopenie | 79/364 (21,7 %) | NA [NA; NA] | 77/365 (21,1 %) | NA [NA; NA] | 1,05 [0,73; 1,50] p=0,7954 | 1,04 [0,79; 1,36] p=0,7945 | 0,80 % [-5,10 %; 6,60 %] p=0,7948 | 0,92 [0,67; 1,26] p=0,5959 |
| Leukopenie | 73/364 (20,1 %) | NA [NA; NA] | 41/365 (11,2 %) | NA [NA; NA] | 2,00 [1,32; 3,03] p=0,0009 | 1,79 [1,26; 2,55] p=0,0012 | 8,90 % [3,70 %; 14,10 %] p=0,0008 | 1,76 [1,20; 2,59] p=0,0039 |
| Lymphopenie | 72/364 (19,8 %) | NA [NA; NA] | 48/365 (13,2 %) | NA [NA; NA] | 1,64 [1,10; 2,46] p=0,0147 | 1,51 [1,08; 2,10] p=0,0155 | 6,70 % [1,30 %; 12,00 %] p=0,0141 | 1,45 [1,00; 2,09] p=0,0482 |
| Febrile Neutropenie | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,40 [0,63; 3,11] p=0,4151 | 1,37 [0,64; 2,95] p=0,4153 | 1,10 % [-1,50 %; 3,80 %] p=0,4118 | 1,12 [0,51; 2,47] p=0,7856 |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 282/364 (77,5 %) | 5,58 [3,84; 7,56] | 241/365 (66,0 %) | 7,88 [5,09; 9,30] | 1,77 [1,27; 2,46] p=0,0006 | 1,17 [1,07; 1,28] p=0,0007 | 11,40 % [4,90 %; 17,90 %] p=0,0006 | 1,12 [0,94; 1,33] p=0,1995 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 110/364 (30,2 %) | NA [NA; NA] | 65/365 (17,8 %) | NA [NA; NA] | 2,01 [1,41; 2,85] p<0,0001 | 1,69 [1,29; 2,21] p=0,0001 | 12,30 % [6,20 %; 18,40 %] p<0,0001 | 1,46 [1,07; 1,99] p=0,0161 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Schwindelgefühl | 78/364 (21,4 %) | NA [NA; NA] | 66/365 (18,1 %) | NA [NA; NA] | 1,25 [0,85; 1,82] p=0,2546 | 1,18 [0,89; 1,57] p=0,2541 | 3,30 % [-2,30 %; 8,90 %] p=0,2530 | 1,02 [0,74; 1,43] p=0,8816 |
| Kopfschmerz | 77/364 (21,2 %) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8 %) | NA [NA; NA] | 2,05 [1,36; 3,09] p=0,0006 | 1,80 [1,28; 2,52] p=0,0007 | 9,40 % [4,10 %; 14,70 %] p=0,0005 | 1,61 [1,11; 2,35] p=0,0126 |
| Parästhesie | 65/364 (17,9 %) | NA [NA; NA] | 31/365 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 2,36 [1,49; 3,73] p=0,0002 | 2,10 [1,41; 3,15] p=0,0003 | 9,40 % [4,50 %; 14,20 %] p=0,0002 | 1,87 [1,22; 2,88] p=0,0042 |
| Tremor | 63/364 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 51/365 (14,0 %) | NA [NA; NA] | 1,29 [0,86; 1,92] p=0,2115 | 1,24 [0,88; 1,75] p=0,2165 | 3,40 % [-1,90 %; 8,70 %] p=0,2143 | 1,16 [0,80; 1,69] p=0,4234 |
| Geschmacksstörung | 28/364 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 1,70 [0,91; 3,18] p=0,0910 | 1,64 [0,92; 2,94] p=0,0941 | 3,00 % [-0,50 %; 6,50 %] p=0,0899 | 1,55 [0,85; 2,84] p=0,1532 |
| Ischialgie | 27/364 (7,4 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 1,47 [0,80; 2,71] p=0,2120 | 1,43 [0,81; 2,52] p=0,2154 | 2,20 % [-1,30 %; 5,70 %] p=0,2115 | 1,00 [0,55; 1,81] p=0,9985 |
| Hypästhesie | 22/364 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 1,32 [0,69; 2,54] p=0,4027 | 1,30 [0,70; 2,41] p=0,4039 | 1,40 % [-1,90 %; 4,60 %] p=0,4017 | 1,14 [0,60; 2,15] p=0,6887 |
| Synkope | 21/364 (5,8 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,81 [0,88; 3,75] p=0,1064 | 1,76 [0,88; 3,52] p=0,1095 | 2,50 % [-0,50 %; 5,50 %] p=0,1038 | 1,42 [0,70; 2,91] p=0,3316 |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 2,04 [0,94; 4,39] p=0,0632 | 1,99 [0,95; 4,20] p=0,0695 | 2,70 % [-0,20 %; 5,60 %] p=0,0635 | 1,46 [0,68; 3,15] p=0,3314 |
| Geschmacksstörung | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 0,73 [0,36; 1,48] p=0,3812 | 0,74 [0,38; 1,45] p=0,3846 | -1,30 % [-4,40 %; 1,70 %] p=0,3843 | 0,69 [0,34; 1,37] p=0,2872 |

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

| Jegliche UE 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Kognitive Störung | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1,86 [0,73; 4,70] p=0,1823 | 1,83 [0,74; 4,54] p=0,1906 | 1,60 % [-0,80 %; 4,00 %] p=0,1829 | 1,43 [0,57; 3,60] p=0,4495 |
| Präsynkope | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 1,87 [0,68; 5,13] p=0,2203 | 1,83 [0,69; 4,88] p=0,2268 | 1,40 % [-0,80 %; 3,50 %] p=0,2188 | 1,39 [0,51; 3,80] p=0,5205 |
| Ageusie | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 1,88 [0,69; 5,12] p=0,2138 | 1,86 [0,69; 5,00] p=0,2214 | 1,40 % [-0,80 %; 3,60 %] p=0,2128 | 1,43 [0,52; 3,91] p=0,4845 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 267/364 (73,4 %) | 4,63 [2,79; 7,29] | 179/365 (49,0 %) | 19,38 [12,71; 31,31] | 2,96 [2,15; 4,06] p<0,0001 | 1,50 [1,33; 1,69] p<0,0001 | 24,30 % [17,50 %; 31,00 %] p<0,0001 | 1,82 [1,50; 2,20] p<0,0001 |
| Husten | 122/364 (33,5 %) | NA [NA; NA] | 64/365 (17,5 %) | NA [NA; NA] | 2,42 [1,70; 3,44] p<0,0001 | 1,90 [1,46; 2,48] p<0,0001 | 15,90 % [9,70 %; 22,00 %] p<0,0001 | 1,79 [1,32; 2,43] p=0,0002 |
| Dyspnoe | 117/364 (32,1 %) | NA [NA; NA] | 63/365 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 2,29 [1,61; 3,26] p<0,0001 | 1,86 [1,42; 2,44] p<0,0001 | 14,80 % [8,70 %; 21,00 %] p<0,0001 | 1,81 [1,33; 2,46] p=0,0002 |
| Schmerzen im Oropharynx | 31/364 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 3,27 [1,58; 6,75] p=0,0008 | 3,09 [1,53; 6,24] p=0,0016 | 5,70 % [2,40 %; 9,10 %] p=0,0007 | 2,83 [1,39; 5,79] p=0,0043 |
| Rhinorrhoe | 29/364 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 2,56 [1,28; 5,12] p=0,0063 | 2,42 [1,25; 4,67] p=0,0085 | 4,70 % [1,30 %; 8,00 %] p=0,0059 | 2,24 [1,14; 4,40] p=0,0192 |
| Dysphonie | 29/364 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 1,60 [0,87; 2,94] p=0,1223 | 1,55 [0,88; 2,71] p=0,1277 | 2,80 % [-0,80 %; 6,40 %] p=0,1225 | 1,42 [0,80; 2,54] p=0,2329 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Belastungsdyspnoe | 29/364 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 25/365 (6,8 %) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,68; 2,05] p=0,5570 | 1,17 [0,69; 1,96] p=0,5592 | 1,10 % [-2,70 %; 5,00 %] p=0,5580 | 0,96 [0,56; 1,65] p=0,8903 |
| Lungenembolie | 26/364 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 1,33 [0,73; 2,44] p=0,3510 | 1,30 [0,74; 2,29] p=0,3514 | 1,70 % [-1,80 %; 5,20 %] p=0,3504 | 1,15 [0,64; 2,06] p=0,6485 |
| Husten mit Auswurf | 22/364 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 2,31 [1,07; 4,99] p=0,0295 | 2,21 [1,06; 4,60] p=0,0344 | 3,30 % [0,30 %; 6,20 %] p=0,0285 | 1,80 [0,85; 3,83] p=0,1237 |
| Epistaxis | 22/364 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,60; 2,09] p=0,7247 | 1,11 [0,61; 2,02] p=0,7257 | 0,60 % [-2,80 %; 4,00 %] p=0,7244 | 0,95 [0,51; 1,76] p=0,8716 |
| Nasenverstopfung | 21/364 (5,8 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 2,51 [1,11; 5,68] p=0,0230 | 2,34 [1,10; 4,98] p=0,0274 | 3,30 % [0,50 %; 6,10 %] p=0,0220 | 2,06 [0,94; 4,51] p=0,0721 |
| Allergische Rhinitis | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,80 [0,79; 4,14] p=0,1559 | 1,78 [0,79; 3,99] p=0,1630 | 1,90 % [-0,70 %; 4,60 %] p=0,1558 | 1,35 [0,59; 3,10] p=0,4726 |
| Giemen | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 6,33 [1,39; 28,89] p=0,0068 | 5,93 [1,36; 25,82] p=0,0177 | 2,70 % [0,80 %; 4,70 %] p=0,0065 | 5,10 [1,14; 22,90] p=0,0334 |
| Rachenreizung | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 5,72 [1,25; 26,22] p=0,0114 | 5,46 [1,24; 24,01] p=0,0246 | 2,50 % [0,60 %; 4,40 %] p=0,0111 | 5,44 [1,20; 24,55] p=0,0277 |
| Bronchospasmus | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,00 % [1,30 %; 4,80 %] p=0,0007 | NA [NA; NA] NA |
| Hypoxie | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,54 [0,79; 8,21] p=0,1081 | 2,46 [0,79; 7,65] p=0,1194 | 1,60 % [-0,40 %; 3,60 %] p=0,1069 | 2,05 [0,64; 6,63] p=0,2293 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Pleuraerguss | 5/364 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,17; 1,49] p=0,1997 | 0,51 [0,18; 1,46] p=0,2106 | -1,30 % [-3,40 %; 0,70 %] p=0,2010 | 0,39 [0,13; 1,16] p=0,0917 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 246/364 (67,6 %) | 6,50 [4,14; 10,55] | 197/365 (54,0 %) | 17,48 [11,43; 30,92] | 1,78 [1,32; 2,41] p=0,0001 | 1,25 [1,11; 1,41] p=0,0002 | 13,60 % [6,60 %; 20,60 %] p=0,0001 | 1,42 [1,17; 1,71] p=0,0004 |
| Hypokaliämie | 95/364 (26,1 %) | NA [NA; NA] | 70/365 (19,2 %) | NA [NA; NA] | 1,50 [1,05; 2,14] p=0,0234 | 1,36 [1,04; 1,79] p=0,0248 | 7,00 % [1,00 %; 13,00 %] p=0,0232 | 1,18 [0,86; 1,61] p=0,3036 |
| Appetit vermindert | 93/364 (25,5 %) | NA [NA; NA] | 66/365 (18,1 %) | NA [NA; NA] | 1,55 [1,09; 2,21] p=0,0152 | 1,41 [1,07; 1,86] p=0,0161 | 7,40 % [1,50 %; 13,40 %] p=0,0148 | 1,34 [0,97; 1,84] p=0,0714 |
| Hypokalzämie | 58/364 (15,9 %) | NA [NA; NA] | 36/365 (9,9 %) | NA [NA; NA] | 1,72 [1,11; 2,68] p=0,0142 | 1,62 [1,09; 2,40] p=0,0163 | 6,10 % [1,20 %; 11,00 %] p=0,0144 | 1,47 [0,97; 2,23] p=0,0723 |
| Hyperglykämie | 53/364 (14,6 %) | NA [NA; NA] | 28/365 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 2,13 [1,29; 3,51] p=0,0027 | 1,88 [1,24; 2,87] p=0,0032 | 6,80 % [2,40 %; 11,20 %] p=0,0025 | 1,74 [1,10; 2,76] p=0,0188 |
| Dehydration | 28/364 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 1,44 [0,80; 2,62] p=0,2214 | 1,40 [0,81; 2,41] p=0,2281 | 2,20 % [-1,40 %; 5,80 %] p=0,2268 | 1,25 [0,70; 2,22] p=0,4562 |
| Hypomagnesiämie | 27/364 (7,4 %) | NA [NA; NA] | 31/365 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,50; 1,48] p=0,5803 | 0,87 [0,54; 1,42] p=0,5800 | -1,10 % [-5,00 %; 2,80 %] p=0,5802 | 0,69 [0,41; 1,17] p=0,1683 |
| Hypophosphatämie | 21/364 (5,8 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 2,45 [1,09; 5,49] p=0,0254 | 2,32 [1,09; 4,95] p=0,0297 | 3,30 % [0,40 %; 6,10 %] p=0,0242 | 2,10 [0,96; 4,60] p=0,0631 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Hyponatriämie | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 1,11 [0,57; 2,16] p=0,7521 | 1,10 [0,60; 2,03] p=0,7515 | 0,50 % [-2,70 %; 3,70 %] p=0,7515 | 0,99 [0,52; 1,88] p=0,9649 |
| Gicht | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,58; 2,17] p=0,7284 | 1,12 [0,60; 2,08] p=0,7280 | 0,60 % [-2,60 %; 3,80 %] p=0,7273 | 0,92 [0,48; 1,75] p=0,7993 |
| Hyperkaliämie | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,60 [0,77; 3,35] p=0,2030 | 1,57 [0,78; 3,18] p=0,2077 | 1,90 % [-1,00 %; 4,80 %] p=0,2039 | 1,25 [0,60; 2,61] p=0,5512 |
| Vitamin D-Mangel | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 2,58 [0,99; 6,74] p=0,0449 | 2,53 [0,99; 6,47] p=0,0533 | 2,50 % [0,10 %; 4,90 %] p=0,0440 | 2,05 [0,79; 5,31] p=0,1388 |
| Eisenmangel | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 2,88 [1,02; 8,09] p=0,0368 | 2,82 [1,02; 7,82] p=0,0461 | 2,50 % [0,20 %; 4,80 %] p=0,0356 | 1,65 [0,58; 4,64] p=0,3450 |
| Vitamin B12-Mangel | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 2,26 [0,84; 6,03] p=0,0976 | 2,19 [0,85; 5,65] p=0,1053 | 2,00 % [-0,30 %; 4,30 %] p=0,0962 | 1,61 [0,61; 4,27] p=0,3338 |
| Hypoalbuminämie | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,57; 3,01] p=0,5311 | 1,30 [0,57; 2,94] p=0,5327 | 0,80 % [-1,70 %; 3,40 %] p=0,5308 | 1,02 [0,44; 2,34] p=0,9688 |
| Hypoglykämie | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,61 [0,80; 8,51] p=0,1005 | 2,54 [0,80; 8,04] p=0,1140 | 1,70 % [-0,30 %; 3,60 %] p=0,0994 | 2,07 [0,64; 6,69] p=0,2256 |
| Hyperurikämie | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,62 [0,24; 1,64] p=0,3333 | 0,63 [0,25; 1,60] p=0,3359 | -1,10 % [-3,30 %; 1,10 %] p=0,3307 | 0,60 [0,23; 1,56] p=0,2989 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 216/364 (59,3 %) | 18,20 [11,04; 27,57] | 200/365 (54,8 %) | 13,93 [7,72; 22,18] | 1,20 [0,90; 1,61] p=0,2178 | 1,08 [0,95; 1,23] p=0,2177 | 4,50 % [-2,70 %; 11,70 %] p=0,2170 | 0,98 [0,80; 1,19] p=0,8048 |
| Ausschlag | 70/364 (19,2 %) | NA [NA; NA] | 73/365 (20,0 %) | NA [NA; NA] | 0,95 [0,66; 1,37] p=0,7827 | 0,96 [0,71; 1,29] p=0,7835 | -0,80 % [-6,60 %; 5,00 %] p=0,7833 | 0,86 [0,62; 1,19] p=0,3545 |
| Pruritus | 41/364 (11,3 %) | NA [NA; NA] | 35/365 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 1,20 [0,75; 1,94] p=0,4503 | 1,18 [0,77; 1,80] p=0,4497 | 1,70 % [-2,70 %; 6,10 %] p=0,4496 | 1,01 [0,64; 1,59] p=0,9733 |
| Trockene Haut | 30/364 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 1,64 [0,91; 2,98] p=0,0992 | 1,59 [0,91; 2,77] p=0,1018 | 3,10 % [-0,60 %; 6,70 %] p=0,0980 | 1,27 [0,71; 2,26] p=0,4238 |
| Erythem | 30/364 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 1,40 [0,79; 2,48] p=0,2486 | 1,36 [0,81; 2,30] p=0,2497 | 2,20 % [-1,50 %; 5,90 %] p=0,2478 | 1,14 [0,65; 1,98] p=0,6484 |
| Hyperhidrose | 23/364 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 4,76 [1,80; 12,62] p=0,0005 | 4,62 [1,76; 12,10] p=0,0018 | 4,90 % [2,20 %; 7,70 %] p=0,0005 | 3,76 [1,42; 9,96] p=0,0076 |
| Ausschlag makulo-papulös | 23/364 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 2,39 [1,11; 5,13] p=0,0216 | 2,28 [1,10; 4,72] p=0,0262 | 3,50 % [0,50 %; 6,50 %] p=0,0209 | 2,18 [1,04; 4,59] p=0,0398 |
| Hautläsion | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,78 [0,74; 4,27] p=0,1929 | 1,76 [0,74; 4,19] p=0,2018 | 1,70 % [-0,80 %; 4,10 %] p=0,1936 | 1,25 [0,52; 3,00] p=0,6177 |
| Keratosis actinica | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,50; 2,32] p=0,8506 | 1,07 [0,51; 2,26] p=0,8506 | 0,30 % [-2,50 %; 3,00 %] p=0,8505 | 0,68 [0,32; 1,45] p=0,3169 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Nächtliche Schweißausbrüche | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,34; 1,38] p=0,2859 | 0,70 [0,36; 1,35] p=0,2865 | -1,70 % [-4,70 %; 1,40 %] p=0,2821 | 0,57 [0,29; 1,15] p=0,1170 |
| Hautulkus | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,34 [0,56; 3,23] p=0,5111 | 1,33 [0,57; 3,13] p=0,5121 | 0,80 % [-1,60 %; 3,20 %] p=0,5100 | 0,98 [0,41; 2,33] p=0,9585 |
| Ekchymose | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,37 [0,54; 3,46] p=0,5073 | 1,35 [0,55; 3,29] p=0,5079 | 0,80 % [-1,50 %; 3,10 %] p=0,5062 | 0,90 [0,36; 2,24] p=0,8130 |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 198/364 (54,4 %) | 19,45 [12,81; 30,00] | 202/365 (55,3 %) | 12,26 [7,52; 17,94] | 0,96 [0,72; 1,28] p=0,7763 | 0,98 [0,86; 1,12] p=0,7768 | -1,00 % [-8,30 %; 6,20 %] p=0,7765 | 0,82 [0,67; 0,99] p=0,0442 |
| Schlaflosigkeit | 122/364 (33,5 %) | NA [NA; NA] | 116/365 (31,8 %) | 62,23 [62,23; NA] | 1,08 [0,79; 1,47] p=0,6335 | 1,05 [0,85; 1,29] p=0,6365 | 1,60 % [-5,10 %; 8,40 %] p=0,6359 | 0,89 [0,69; 1,15] p=0,3825 |
| Angst | 38/364 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 38/365 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,62; 1,61] p=0,9923 | 1,00 [0,65; 1,52] p=0,9923 | 0,00 % [-4,40 %; 4,40 %] p=0,9923 | 0,85 [0,54; 1,34] p=0,4847 |
| Depression | 34/364 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 35/365 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,59; 1,59] p=0,8987 | 0,97 [0,62; 1,52] p=0,8985 | -0,30 % [-4,50 %; 4,00 %] p=0,8986 | 0,81 [0,50; 1,29] p=0,3714 |
| Verwirrheitszustand | 31/364 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 1,46 [0,83; 2,59] p=0,1889 | 1,42 [0,84; 2,41] p=0,1915 | 2,50 % [-1,20 %; 6,30 %] p=0,1875 | 1,10 [0,64; 1,93] p=0,7238 |
| Agitiertheit | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,97 [0,90; 4,29] p=0,0849 | 1,91 [0,90; 4,06] p=0,0909 | 2,50 % [-0,30 %; 5,30 %] p=0,0842 | 1,72 [0,80; 3,71] p=0,1675 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Reizbarkeit | 17/364 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 16/365 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 1,07 [0,53; 2,16] p=0,8444 | 1,07 [0,55; 2,09] p=0,8448 | 0,30 % [-2,70 %; 3,30 %] p=0,8445 | 0,95 [0,48; 1,89] p=0,8909 |
| Schlafstörung | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,41; 2,46] p=0,9886 | 1,01 [0,43; 2,36] p=0,9886 | 0,00 % [-2,30 %; 2,40 %] p=0,9886 | 0,83 [0,34; 2,01] p=0,6856 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 187/364 (51,4 %) | 26,74 [20,01; 40,54] | 152/365 (41,6 %) | 37,29 [23,59; NA] | 1,48 [1,10; 1,99] p=0,0089 | 1,23 [1,05; 1,44] p=0,0090 | 9,70 % [2,50 %; 16,90 %] p=0,0082 | 1,16 [0,94; 1,44] p=0,1740 |
| Hypertonie | 61/364 (16,8 %) | NA [NA; NA] | 30/365 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 2,23 [1,40; 3,55] p=0,0005 | 2,03 [1,34; 3,07] p=0,0008 | 8,50 % [3,70 %; 13,30 %] p=0,0005 | 1,76 [1,13; 2,73] p=0,0119 |
| Hypotonie | 42/364 (11,5 %) | NA [NA; NA] | 34/365 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,78; 2,05] p=0,3375 | 1,23 [0,81; 1,88] p=0,3362 | 2,20 % [-2,20 %; 6,50 %] p=0,3352 | 1,10 [0,70; 1,73] p=0,6845 |
| Tiefe Beinvenenthrombose | 35/364 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 38/365 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 0,91 [0,56; 1,48] p=0,7126 | 0,92 [0,59; 1,43] p=0,7128 | -0,80 % [-5,20 %; 3,50 %] p=0,7124 | 0,79 [0,50; 1,25] p=0,3119 |
| Hämatom | 31/364 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 24/365 (6,6 %) | NA [NA; NA] | 1,34 [0,77; 2,34] p=0,3050 | 1,30 [0,78; 2,17] p=0,3061 | 2,00 % [-1,80 %; 5,80 %] p=0,3043 | 0,95 [0,56; 1,63] p=0,8639 |
| Hitzegefühl | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,63 [0,73; 3,63] p=0,2279 | 1,61 [0,73; 3,54] p=0,2347 | 1,70 % [-1,00 %; 4,40 %] p=0,2281 | 1,47 [0,67; 3,26] p=0,3376 |
| Hitzewallung | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 0,92 [0,43; 1,99] p=0,8343 | 0,92 [0,44; 1,95] p=0,8344 | -0,30 % [-3,00 %; 2,50 %] p=0,8339 | 0,78 [0,36; 1,67] p=0,5138 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Untersuchungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 182/364 (50,0 %) | 29,86 [16,59; 46,00] | 128/365 (35,1 %) | NA [43,63; NA] | 1,83 [1,36; 2,46] p<0,0001 | 1,43 [1,20; 1,70] p<0,0001 | 14,90 % [7,80 %; 22,10 %] p<0,0001 | 1,41 [1,12; 1,77] p=0,0033 |
| Gewicht erniedrigt | 111/364 (30,5 %) | NA [NA; NA] | 69/365 (18,9 %) | NA [NA; NA] | 1,86 [1,32; 2,62] p=0,0003 | 1,61 [1,24; 2,10] p=0,0004 | 11,60 % [5,30 %; 17,80 %] p=0,0003 | 1,51 [1,12; 2,05] p=0,0071 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 31/364 (8,5 %) | NA [67,84; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 1,61 [0,90; 2,90] p=0,1073 | 1,54 [0,91; 2,64] p=0,1108 | 3,00 % [-0,70 %; 6,70 %] p=0,1077 | 1,18 [0,66; 2,09] p=0,5791 |
| Gewicht erhöht | 27/364 (7,4 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 3,58 [1,60; 7,98] p=0,0010 | 3,35 [1,54; 7,28] p=0,0022 | 5,20 % [2,10 %; 8,20 %] p=0,0010 | 2,68 [1,21; 5,92] p=0,0149 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 1,35 [0,68; 2,69] p=0,3874 | 1,33 [0,69; 2,58] p=0,3899 | 1,40 % [-1,70 %; 4,50 %] p=0,3864 | 1,10 [0,56; 2,17] p=0,7823 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 2,19 [0,97; 4,93] p=0,0523 | 2,13 [0,97; 4,67] p=0,0599 | 2,70 % [0,00 %; 5,50 %] p=0,0520 | 1,76 [0,79; 3,93] p=0,1647 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,15 [0,55; 2,41] p=0,7162 | 1,14 [0,56; 2,30] p=0,7166 | 0,50 % [-2,30 %; 3,40 %] p=0,7154 | 0,87 [0,42; 1,80] p=0,7000 |
| C-reaktives Protein erhöht | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 0,59 [0,25; 1,36] p=0,2094 | 0,60 [0,27; 1,34] p=0,2153 | -1,70 % [-4,20 %; 0,90 %] p=0,2106 | 0,48 [0,21; 1,11] p=0,0863 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 170/364 (46,7 %) | 42,22 [36,57; 52,93] | 133/365 (36,4 %) | 38,44 [30,82; 48,33] | 1,55 [1,15; 2,09] p=0,0046 | 1,28 [1,08; 1,52] p=0,0048 | 10,30 % [3,20 %; 17,30 %] p=0,0042 | 0,90 [0,72; 1,14] p=0,3895 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Sturz | 38/364 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 25/365 (6,8 %) | NA [NA; NA] | 1,63 [0,95; 2,81] p=0,0760 | 1,53 [0,95; 2,45] p=0,0774 | 3,60 % [-0,30 %; 7,60 %] p=0,0738 | 0,79 [0,46; 1,33] p=0,3749 |
| Kontusion | 36/364 (9,9 %) | NA [NA; NA] | 31/365 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,71; 1,98] p=0,5235 | 1,16 [0,74; 1,82] p=0,5221 | 1,30 % [-2,80 %; 5,50 %] p=0,5208 | 0,88 [0,54; 1,43] p=0,6052 |
| Hauteriss | 18/364 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 1,06 [0,53; 2,11] p=0,8723 | 1,05 [0,56; 2,00] p=0,8719 | 0,30 % [-2,80 %; 3,30 %] p=0,8718 | 0,71 [0,36; 1,39] p=0,3162 |
| Rippenfraktur | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 2,34 [0,95; 5,73] p=0,0565 | 2,30 [0,95; 5,54] p=0,0644 | 2,50 % [-0,10 %; 5,00 %] p=0,0558 | 1,60 [0,65; 3,92] p=0,3057 |
| Verletzung der Gliedmaßen | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,47; 2,13] p=0,9931 | 1,00 [0,48; 2,06] p=0,9931 | 0,00 % [-2,80 %; 2,80 %] p=0,9931 | 0,66 [0,31; 1,40] p=0,2752 |
| Wirbelsäulen-kompressionsfraktur | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,47; 2,15] p=0,9793 | 1,01 [0,49; 2,08] p=0,9792 | 0,00 % [-2,70 %; 2,80 %] p=0,9792 | 0,82 [0,39; 1,73] p=0,6010 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 156/364 (42,9 %) | 51,78 [38,08; NA] | 110/365 (30,1 %) | NA [53,68; NA] | 1,75 [1,29; 2,38] p=0,0003 | 1,42 [1,17; 1,73] p=0,0004 | 12,80 % [5,90 %; 19,70 %] p=0,0003 | 1,25 [0,98; 1,60] p=0,0777 |
| Akute Nierenschädigung | 38/364 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 29/365 (7,9 %) | NA [NA; NA] | 1,36 [0,82; 2,25] p=0,2337 | 1,32 [0,83; 2,09] p=0,2365 | 2,50 % [-1,70 %; 6,70 %] p=0,2350 | 1,06 [0,65; 1,73] p=0,8244 |
| Chronische Nierenerkrankung | 38/364 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 1,83 [1,06; 3,15] p=0,0284 | 1,74 [1,05; 2,87] p=0,0307 | 4,50 % [0,50 %; 8,40 %] p=0,0282 | 1,37 [0,80; 2,33] p=0,2468 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 34/364 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 34/365 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,61; 1,65] p=0,9893 | 1,00 [0,64; 1,58] p=0,9892 | 0,00 % [-4,20 %; 4,30 %] p=0,9893 | 0,82 [0,51; 1,33] p=0,4254 |
| Dysurie | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,88 [0,88; 3,99] p=0,0974 | 1,82 [0,89; 3,71] p=0,1017 | 2,50 % [-0,40 %; 5,40 %] p=0,0960 | 1,42 [0,67; 2,99] p=0,3623 |
| Hämaturie | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 3,23 [1,29; 8,06] p=0,0075 | 3,19 [1,29; 7,87] p=0,0120 | 3,60 % [1,00 %; 6,30 %] p=0,0077 | 2,34 [0,93; 5,90] p=0,0719 |
| Harnretention | 17/364 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,58 [0,72; 3,44] p=0,2478 | 1,53 [0,74; 3,19] p=0,2512 | 1,60 % [-1,10 %; 4,40 %] p=0,2480 | 1,26 [0,58; 2,70] p=0,5606 |
| Nykturie | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 2,41 [0,85; 6,89] p=0,0894 | 2,39 [0,85; 6,74] p=0,0997 | 1,90 % [-0,30 %; 4,10 %] p=0,0882 | 1,71 [0,60; 4,90] p=0,3186 |
| Harninkontinenz | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,21 [0,52; 2,82] p=0,6660 | 1,20 [0,52; 2,76] p=0,6666 | 0,50 % [-1,90 %; 3,00 %] p=0,6657 | 0,89 [0,38; 2,11] p=0,7887 |
| Augenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 154/364 (42,3 %) | 44,42 [30,88; NA] | 147/365 (40,3 %) | 28,16 [23,29; 33,81] | 1,09 [0,81; 1,46] p=0,5899 | 1,05 [0,88; 1,24] p=0,5884 | 2,00 % [-5,10 %; 9,00 %] p=0,5882 | 0,78 [0,62; 0,98] p=0,0335 |
| Katarakt | 90/364 (24,7 %) | NA [NA; NA] | 82/365 (22,5 %) | NA [NA; NA] | 1,14 [0,80; 1,61] p=0,4761 | 1,10 [0,85; 1,42] p=0,4749 | 2,20 % [-3,80 %; 8,30 %] p=0,4745 | 0,75 [0,56; 1,01] p=0,0623 |
| Sehen verschwommen | 30/364 (8,2 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [63,70; NA] | 1,64 [0,90; 2,97] p=0,1047 | 1,57 [0,91; 2,74] p=0,1073 | 3,00 % [-0,60 %; 6,60 %] p=0,1033 | 1,35 [0,76; 2,40] p=0,3104 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Trockenes Auge | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 0,84 [0,38; 1,86] p=0,6781 | 0,85 [0,40; 1,81] p=0,6768 | -0,60 % [-3,20 %; 2,10 %] p=0,6759 | 0,72 [0,33; 1,55] p=0,3983 |
| Sehschärfe vermindert | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,90 [0,38; 2,16] p=0,8179 | 0,91 [0,39; 2,10] p=0,8171 | -0,30 % [-2,70 %; 2,10 %] p=0,8170 | 0,70 [0,30; 1,66] p=0,4197 |
| Sehverschlechterung | 8/364 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 0,79 [0,31; 2,03] p=0,6265 | 0,80 [0,32; 2,00] p=0,6286 | -0,60 % [-2,80 %; 1,70 %] p=0,6278 | 0,67 [0,26; 1,70] p=0,3937 |
| Herzerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 121/364 (33,2 %) | NA [NA; NA] | 109/365 (29,9 %) | NA [NA; NA] | 1,17 [0,85; 1,60] p=0,3360 | 1,11 [0,90; 1,38] p=0,3346 | 3,30 % [-3,40 %; 10,00 %] p=0,3336 | 0,95 [0,73; 1,23] p=0,6762 |
| Vorhofflimmern | 32/364 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8 %) | NA [NA; NA] | 0,72 [0,45; 1,18] p=0,1910 | 0,75 [0,49; 1,16] p=0,1933 | -2,90 % [-7,30 %; 1,50 %] p=0,1904 | 0,57 [0,36; 0,91] p=0,0184 |
| Herzinsuffizienz | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,48; 2,10] p=0,9921 | 1,00 [0,50; 2,01] p=0,9921 | 0,00 % [-2,80 %; 2,90 %] p=0,9921 | 0,84 [0,41; 1,72] p=0,6294 |
| Palpitationen | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,58 [0,67; 3,70] p=0,2904 | 1,55 [0,68; 3,55] p=0,2942 | 1,40 % [-1,20 %; 3,90 %] p=0,2893 | 1,30 [0,56; 3,02] p=0,5429 |
| Sinustachykardie | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,25 [0,49; 3,20] p=0,6455 | 1,24 [0,50; 3,08] p=0,6459 | 0,50 % [-1,70 %; 2,80 %] p=0,6455 | 1,09 [0,43; 2,79] p=0,8505 |
| Bradykardie | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 0,70 [0,29; 1,65] p=0,4073 | 0,70 [0,30; 1,63] p=0,4118 | -1,00 % [-3,50 %; 1,40 %] p=0,4075 | 0,58 [0,24; 1,36] p=0,2066 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 82/364 (22,5 %) | NA [NA; NA] | 52/365 (14,2 %) | NA [NA; NA] | 1,75 [1,19; 2,57] p=0,0039 | 1,58 [1,15; 2,16] p=0,0045 | 8,20 % [2,70 %; 13,80 %] p=0,0038 | 1,10 [0,77; 1,56] p=0,6105 |
| Basalzellkarzinom | 26/364 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 2,27 [1,13; 4,59] p=0,0193 | 2,17 [1,11; 4,23] p=0,0225 | 3,90 % [0,60 %; 7,10 %] p=0,0186 | 1,47 [0,74; 2,92] p=0,2737 |
| Plattenepithelkarzinom der Haut | 23/364 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,97 [0,96; 4,04] p=0,0590 | 1,91 [0,96; 3,79] p=0,0637 | 3,00 % [-0,10 %; 6,10 %] p=0,0576 | 1,15 [0,57; 2,32] p=0,7066 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 61/364 (16,8 %) | NA [NA; NA] | 44/365 (12,1 %) | NA [NA; NA] | 1,45 [0,96; 2,19] p=0,0752 | 1,38 [0,96; 1,99] p=0,0787 | 4,60 % [-0,50 %; 9,80 %] p=0,0768 | 1,08 [0,73; 1,60] p=0,6882 |
| Vertigo | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,53; 1,86] p=0,9857 | 0,99 [0,54; 1,83] p=0,9860 | 0,00 % [-3,40 %; 3,30 %] p=0,9860 | 0,78 [0,42; 1,45] p=0,4298 |
| Hypakusis | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,54 [0,62; 3,82] p=0,3501 | 1,52 [0,63; 3,69] p=0,3535 | 1,10 % [-1,20 %; 3,50 %] p=0,3490 | 1,15 [0,47; 2,84] p=0,7579 |
| Tinnitus | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 2,06 [0,76; 5,54] p=0,1461 | 2,01 [0,77; 5,24] p=0,1544 | 1,70 % [-0,60 %; 3,90 %] p=0,1466 | 1,80 [0,68; 4,81] p=0,2399 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 45/364 (12,4 %) | NA [NA; NA] | 24/365 (6,6 %) | NA [NA; NA] | 2,01 [1,20; 3,39] p=0,0077 | 1,88 [1,17; 3,02] p=0,0089 | 5,80 % [1,60 %; 10,00 %] p=0,0072 | 1,45 [0,88; 2,40] p=0,1416 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Hyperbilirubinämie | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 2,48 [0,86; 7,15] p=0,0846 | 2,40 [0,86; 6,73] p=0,0943 | 1,90 % [-0,30 %; 4,10 %] p=0,0830 | 1,94 [0,68; 5,53] p=0,2164 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 44/364 (12,1 %) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 2,65 [1,50; 4,69] p=0,0006 | 2,45 [1,44; 4,15] p=0,0009 | 7,20 % [3,10 %; 11,20 %] p=0,0005 | 1,78 [1,02; 3,09] p=0,0421 |
| Beckenschmerz | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,78 [0,88; 8,78] p=0,0690 | 2,73 [0,88; 8,43] p=0,0810 | 1,90 % [-0,10 %; 4,00 %] p=0,0685 | 1,94 [0,61; 6,20] p=0,2614 |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 37/364 (10,2 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [63,90; NA] | 3,06 [1,60; 5,85] p=0,0004 | 2,86 [1,55; 5,27] p=0,0008 | 6,60 % [3,00 %; 10,30 %] p=0,0004 | 2,28 [1,21; 4,31] p=0,0109 |
| Hypogammaglobulinämie | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 6,63 [1,96; 22,40] p=0,0005 | 6,37 [1,92; 21,17] p=0,0025 | 4,40 % [2,00 %; 6,90 %] p=0,0004 | 4,85 [1,43; 16,43] p=0,0112 |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,77 [0,83; 3,78] p=0,1355 | 1,74 [0,83; 3,62] p=0,1412 | 2,20 % [-0,70 %; 5,10 %] p=0,1339 | 1,33 [0,63; 2,81] p=0,4580 |

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

| <i>Jegliche UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Für den Endpunkt *Jegliche UE (SOC/PT)* 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 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,60 [1,70; 3,98]; p<0,0001, RR=1,16 [1,09; 1,24]; p<0,0001). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Bronchitis* (OR=1,76 [1,26; 2,46]; p=0,0009, RR=1,47 [1,17; 1,84]; p=0,0011), *Pneumonie* (OR=1,95 [1,38; 2,76]; p=0,0001, RR=1,67 [1,27; 2,18]; p=0,0002), *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,09 [1,43; 3,06]; p=0,0001, RR=1,76 [1,31; 2,37]; p=0,0002), *Nasopharyngitis* (OR=1,54 [1,07; 2,21]; p=0,0185, RR=1,39 [1,06; 1,84]; p=0,0191), *Harnwegsinfektion* (OR=1,77 [1,19; 2,61]; p=0,0043, RR=1,60 [1,16; 2,22]; p=0,0047), *Grippe* (OR=1,65 [1,02; 2,68]; p=0,0394, RR=1,57 [1,02; 2,42]; p=0,0413), *Rhinitis* (OR=1,78 [1,02; 3,08]; p=0,0403, RR=1,66 [1,02; 2,70]; p=0,0423), *Zystitis* (OR=2,49 [1,17; 5,26]; p=0,0139, RR=2,39 [1,16; 4,93]; p=0,0179). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=1,41 [1,03; 1,92]; p=0,0291), *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,46 [1,04; 2,04]; p=0,0272), *Herpes zoster* (HR=0,41 [0,19; 0,89]; p=0,0241).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,50 [1,64; 3,81]; p<0,0001, RR=1,15 [1,08; 1,23]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,23; 1,70]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=1,90 [1,37; 2,62]; p<0,0001, RR=1,42 [1,19; 1,70]; p=0,0001), *Ödem peripher* (OR=1,63 [1,20; 2,21]; p=0,0018, RR=1,35 [1,12; 1,64]; p=0,0019), *Asthenie* (OR=1,56 [1,14; 2,14]; p=0,0060, RR=1,34 [1,09; 1,67]; p=0,0064), *Fieber* (OR=1,59 [1,12; 2,26]; p=0,0096, RR=1,43 [1,09; 1,89]; p=0,0104), *Schüttelfrost* (OR=9,57 [4,01; 22,84]; p<0,0001, RR=8,19 [3,56; 18,86]; p<0,0001), *Brustkorbbschwerden* (OR=4,47 [1,25; 16,03]; p=0,0117, RR=4,29 [1,24; 14,82]; p=0,0212), *Ödem* (OR=3,10 [0,98; 9,76]; p=0,0439, RR=3,01 [0,97; 9,31]; p=0,0553). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,44 [1,13; 1,83]; p=0,0032), *Schüttelfrost* (HR=8,07 [3,46; 18,86]; p<0,0001), *Brustkorbbschwerden* (HR=4,08 [1,16; 14,37]; p=0,0283), *Periphere Schwellung* (HR=0,52 [0,28; 0,98]; p=0,0436), *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (HR=0,37 [0,17; 0,81]; p=0,0123).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,78 [1,17; 2,72]; p=0,0065, RR=1,09 [1,02; 1,16]; p=0,0068). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR=1,82 [1,35; 2,45]; p<0,0001, RR=1,28 [1,13; 1,45]; p<0,0001), *Übelkeit* (OR=1,78 [1,30; 2,46]; p=0,0004, RR=1,50 [1,20; 1,89]; p=0,0004), *Erbrechen* (OR=1,65 [1,11; 2,44]; p=0,0132, RR=1,50 [1,09; 2,08]; p=0,0140), *Stomatitis* (OR=1,98 [1,00; 3,92]; p=0,0467, RR=1,92 [0,99; 3,71]; p=0,0519). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Übelkeit* (HR=1,51 [1,15; 1,98]; p=0,0029).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [1,23; 2,50]; p=0,0020, RR=1,13 [1,04; 1,22]; p=0,0021). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=1,62 [1,20; 2,21]; p=0,0019, RR=1,37 [1,12; 1,67]; p=0,0021), *Muskelspasmen* (OR=1,45 [1,04; 2,02]; p=0,0286, RR=1,31 [1,03; 1,68]; p=0,0292), *Arthralgie* (OR=1,48 [1,05; 2,08]; p=0,0239, RR=1,33 [1,04; 1,71]; p=0,0245), *Schmerz in einer Extremität* (OR=1,49 [1,02; 2,16]; p=0,0384, RR=1,38 [1,02; 1,87]; p=0,0392), *Bandscheibenprotrusion* (OR=5,13 [1,11; 23,70]; p=0,0205, RR=5,02 [1,10; 22,99]; p=0,0375). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* (HR=0,64 [0,42; 0,98]; p=0,0408).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,96 [1,39; 2,78]; p=0,0001, RR=1,18 [1,08; 1,28]; p=0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,42 [1,20; 1,69]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,95 [1,45; 2,63]; p<0,0001, RR=1,36 [1,18; 1,56]; p<0,0001), *Leukopenie* (OR=2,00 [1,32; 3,03]; p=0,0009, RR=1,79 [1,26; 2,55]; p=0,0012), *Lymphopenie* (OR=1,64 [1,10; 2,46]; p=0,0147, RR=1,51 [1,08; 2,10]; p=0,0155). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,54 [1,26; 1,89]; p<0,0001), *Leukopenie* (HR=1,76 [1,20; 2,59]; p=0,0039), *Lymphopenie* (HR=1,45 [1,00; 2,09]; p=0,0482).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,77 [1,27; 2,46]; p=0,0006, RR=1,17 [1,07; 1,28]; p=0,0007). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=2,01 [1,41; 2,85]; p<0,0001, RR=1,69 [1,29; 2,21]; p=0,0001), *Kopfschmerz* (OR=2,05 [1,36; 3,09]; p=0,0006, RR=1,80 [1,28; 2,52]; p=0,0007), *Parästhesie* (OR=2,36 [1,49; 3,73]; p=0,0002, RR=2,10 [1,41; 3,15]; p=0,0003). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=1,46 [1,07; 1,99]; p=0,0161), *Kopfschmerz* (HR=1,61 [1,11; 2,35]; p=0,0126), *Parästhesie* (HR=1,87 [1,22; 2,88]; p=0,0042).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,96 [2,15; 4,06]; p<0,0001, RR=1,50 [1,33; 1,69]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,82 [1,50; 2,20]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=2,42 [1,70; 3,44]; p<0,0001, RR=1,90 [1,46; 2,48]; p<0,0001), *Dyspnoe* (OR=2,29 [1,61; 3,26]; p<0,0001, RR=1,86 [1,42; 2,44]; p<0,0001), *Schmerzen im Oropharynx* (OR=3,27 [1,58; 6,75]; p=0,0008, RR=3,09 [1,53; 6,24]; p=0,0016), *Rhinorrhoe* (OR=2,56 [1,28; 5,12]; p=0,0063, RR=2,42 [1,25; 4,67]; p=0,0085), *Husten mit Auswurf* (OR=2,31 [1,07; 4,99]; p=0,0295, RR=2,21 [1,06; 4,60]; p=0,0344), *Nasenverstopfung* (OR=2,51 [1,11; 5,68]; p=0,0230, RR=2,34 [1,10; 4,98]; p=0,0274), *Giemen* (OR=6,33 [1,39; 28,89]; p=0,0068, RR=5,93 [1,36; 25,82]; p=0,0177), *Rachenreizung* (OR=5,72 [1,25; 26,22]; p=0,0114, RR=5,46 [1,24; 24,01]; p=0,0246). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,79 [1,32; 2,43]; p=0,0002), *Dyspnoe* (HR=1,81 [1,33; 2,46]; p=0,0002), *Schmerzen im Oropharynx* (HR=2,83 [1,39; 5,79]; p=0,0043), *Rhinorrhoe* (HR=2,24 [1,14; 4,40]; p=0,0192), *Giemen* (HR=5,10 [1,14; 22,90]; p=0,0334), *Rachenreizung* (HR=5,44 [1,20; 24,55]; p=0,0277).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,78 [1,32; 2,41]; p=0,0001, RR=1,25 [1,11; 1,41]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,42 [1,17; 1,71]; p=0,0004). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypokaliämie* (OR=1,50 [1,05; 2,14]; p=0,0234, RR=1,36 [1,04; 1,79]; p=0,0248), *Appetit vermindert* (OR=1,55 [1,09; 2,21]; p=0,0152, RR=1,41 [1,07; 1,86]; p=0,0161), *Hypokalzämie* (OR=1,72 [1,11; 2,68]; p=0,0142, RR=1,62 [1,09; 2,40]; p=0,0163), *Hyperglykämie* (OR=2,13 [1,29; 3,51]; p=0,0027, RR=1,88 [1,24; 2,87]; p=0,0032), *Hypophosphatämie* (OR=2,45 [1,09; 5,49]; p=0,0254, RR=2,32 [1,09; 4,95]; p=0,0297), *Vitamin D-Mangel* (OR=2,58 [0,99; 6,74]; p=0,0449, RR=2,53 [0,99; 6,47]; p=0,0533), *Eisenmangel* (OR=2,88 [1,02; 8,09]; p=0,0368, RR=2,82 [1,02; 7,82]; p=0,0461). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hyperglykämie* (HR=1,74 [1,10; 2,76]; p=0,0188).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperhidrose* (OR=4,76 [1,80; 12,62]; p=0,0005, RR=4,62 [1,76; 12,10]; p=0,0018), *Ausschlag makulopapulös* (OR=2,39 [1,11; 5,13]; p=0,0216, RR=2,28 [1,10; 4,72]; p=0,0262). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hyperhidrose* (HR=3,76 [1,42; 9,96]; p=0,0076), *Ausschlag makulopapulös* (HR=2,18 [1,04; 4,59]; p=0,0398).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,48 [1,10; 1,99]; p=0,0089, RR=1,23 [1,05; 1,44]; p=0,0090). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=2,23 [1,40; 3,55]; p=0,0005, RR=2,03 [1,34; 3,07]; p=0,0008). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=1,76 [1,13; 2,73]; p=0,0119).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,83 [1,36; 2,46]; p<0,0001, RR=1,43 [1,20; 1,70]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,41 [1,12; 1,77]; p=0,0033). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (OR=1,86 [1,32; 2,62]; p=0,0003, RR=1,61 [1,24; 2,10]; p=0,0004), *Gewicht erhöht* (OR=3,58 [1,60; 7,98]; p=0,0010, RR=3,35 [1,54; 7,28]; p=0,0022). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=1,51 [1,12; 2,05]; p=0,0071), *Gewicht erhöht* (HR=2,68 [1,21; 5,92]; p=0,0149).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,55 [1,15; 2,09]; p=0,0046, RR=1,28 [1,08; 1,52]; p=0,0048). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [1,29; 2,38]; p=0,0003, RR=1,42 [1,17; 1,73]; p=0,0004). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Chronische Nierenerkrankung* (OR=1,83 [1,06; 3,15]; p=0,0284, RR=1,74 [1,05; 2,87]; p=0,0307), *Hämaturie* (OR=3,23 [1,29; 8,06]; p=0,0075, RR=3,19 [1,29; 7,87]; p=0,0120).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [1,19; 2,57]; p=0,0039, RR=1,58 [1,15; 2,16]; p=0,0045). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Basalzellkarzinom* (OR=2,27 [1,13; 4,59]; p=0,0193, RR=2,17 [1,11; 4,23]; p=0,0225).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,01 [1,20; 3,39]; p=0,0077, RR=1,88 [1,17; 3,02]; p=0,0089). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,65 [1,50; 4,69]; p=0,0006, RR=2,45 [1,44; 4,15]; p=0,0009). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 1,78 [1,02; 3,09]; p=0,0421.

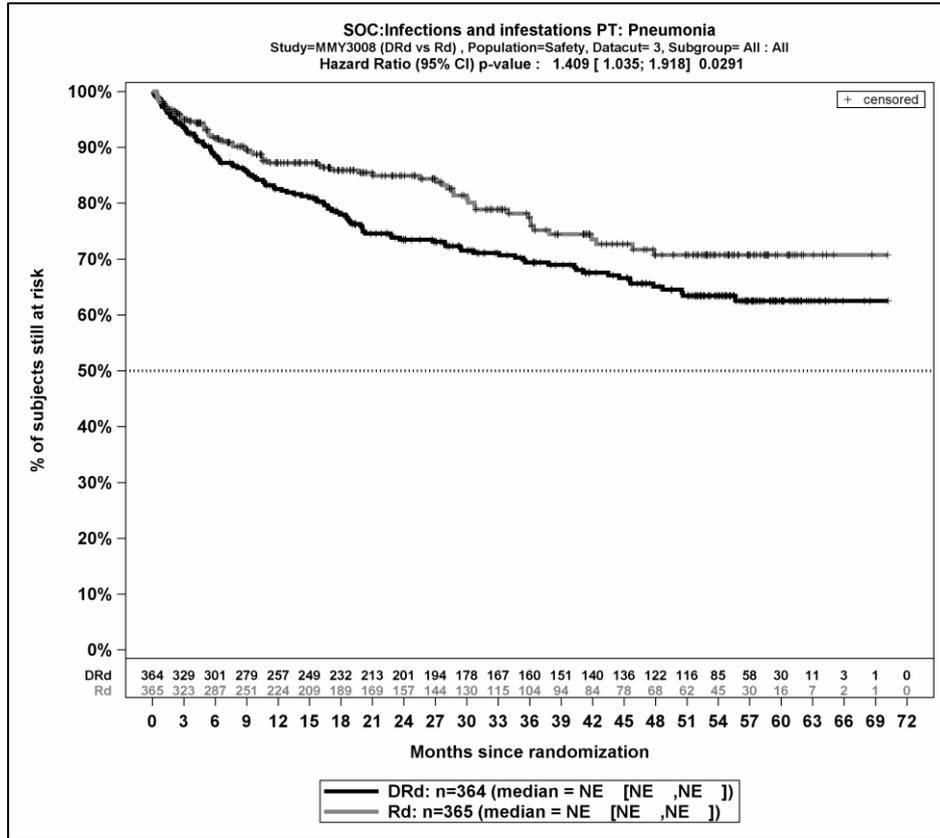
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,06 [1,60; 5,85]; p=0,0004, RR=2,86 [1,55; 5,27]; p=0,0008), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,28 [1,21; 4,31]; p=0,0109). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (OR=6,63 [1,96; 22,40]; p=0,0005, RR=6,37 [1,92; 21,17]; p=0,0025). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (HR=4,85 [1,43; 16,43]; p=0,0112).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,82 [0,67; 0,99]; p=0,0442.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,0335.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Herzkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Vorhofflimmern* (HR=0,57 [0,36; 0,91]; p=0,0184).

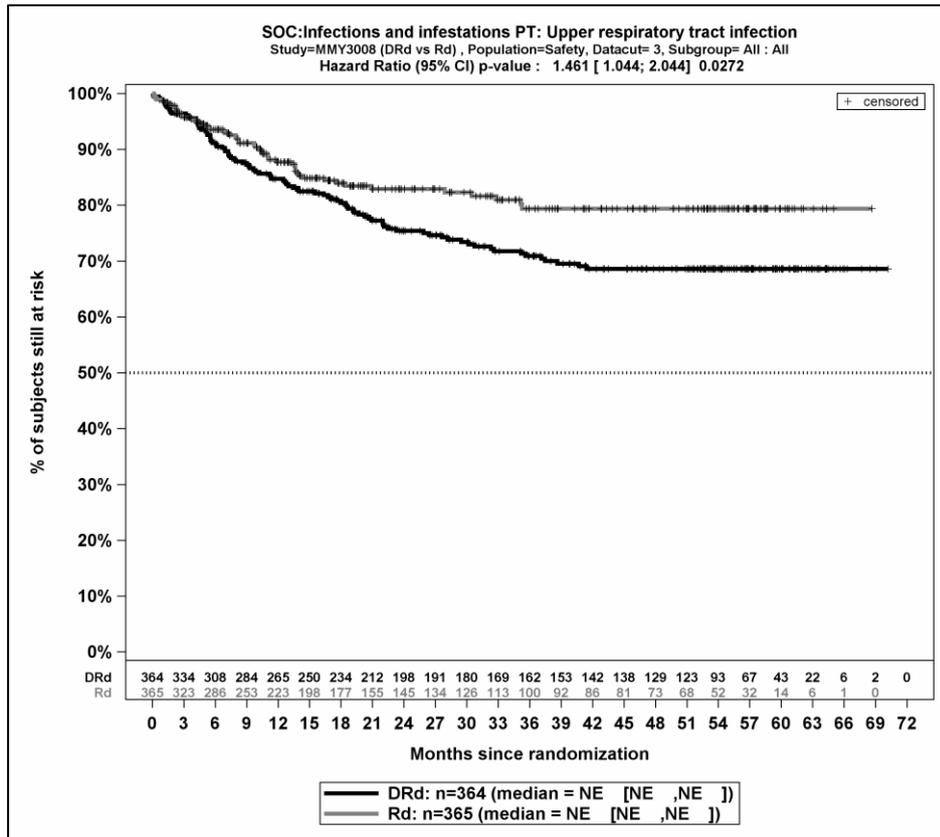
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population in Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-68. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

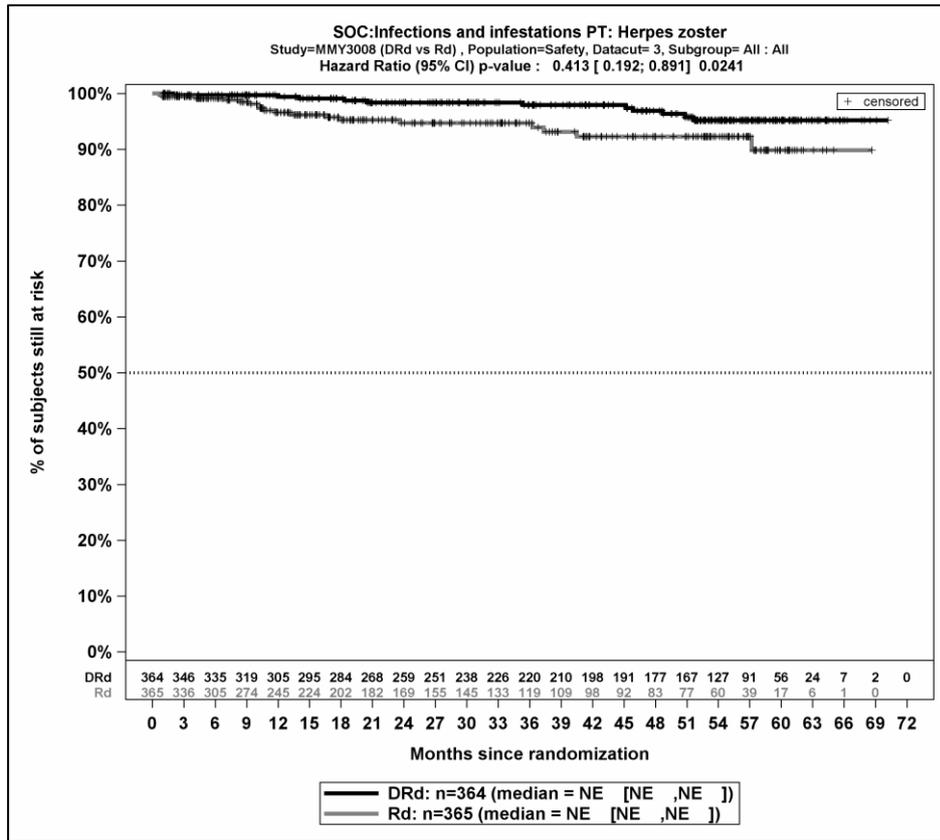
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pneumonie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

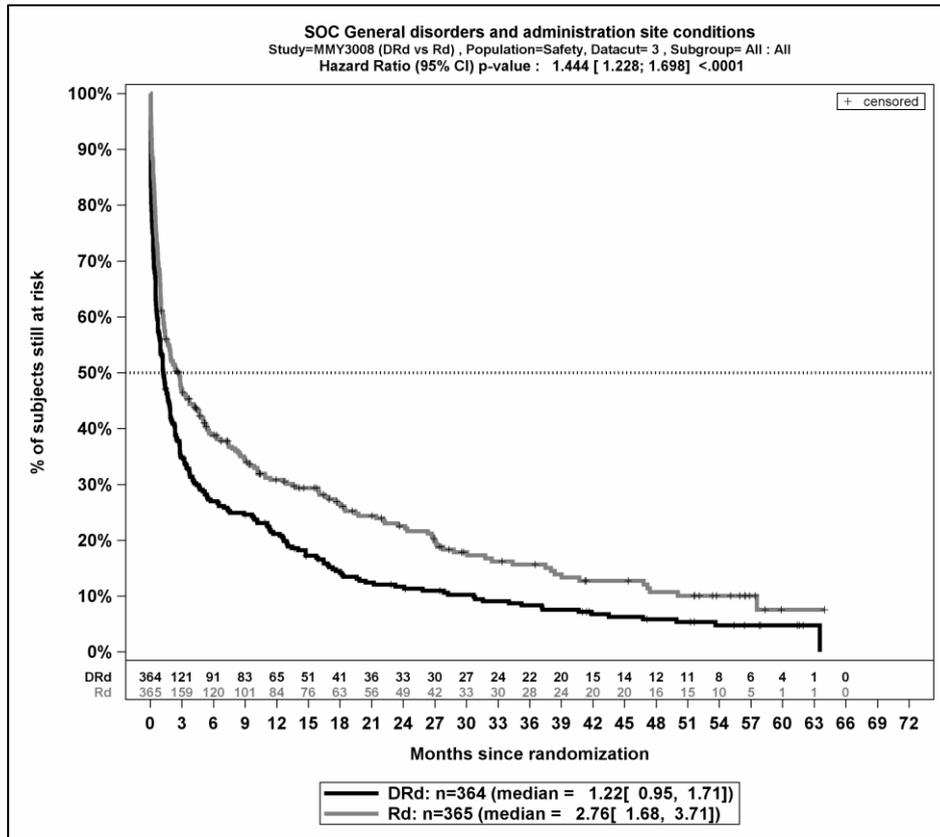
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

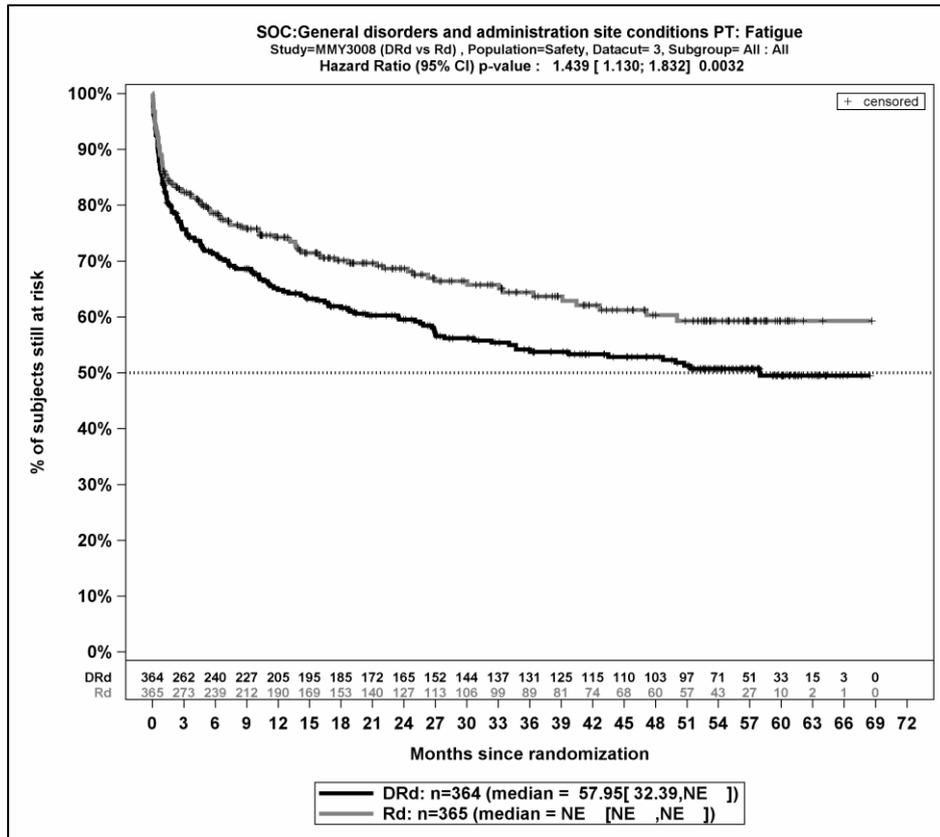
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Herpes zoster*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

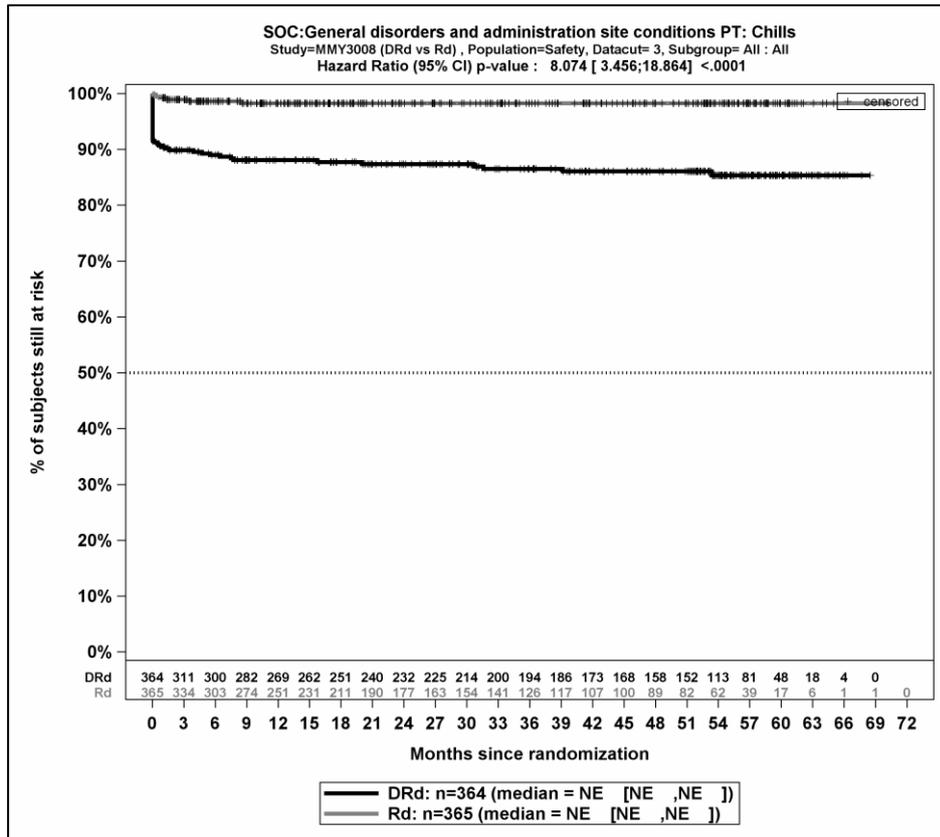
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

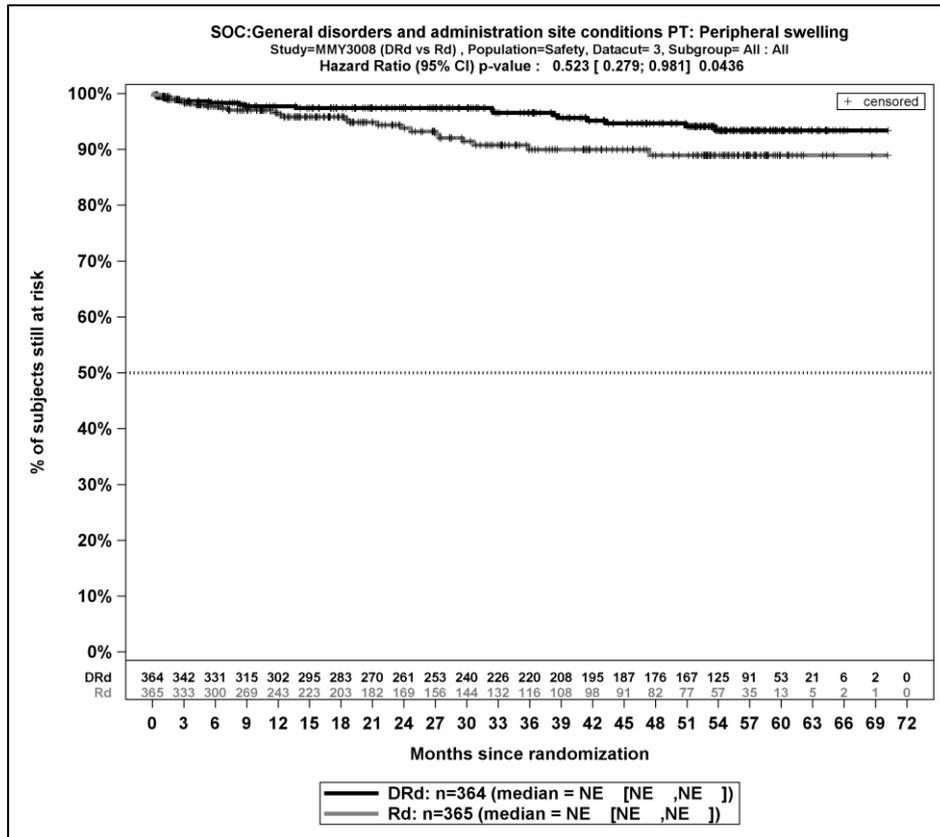
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

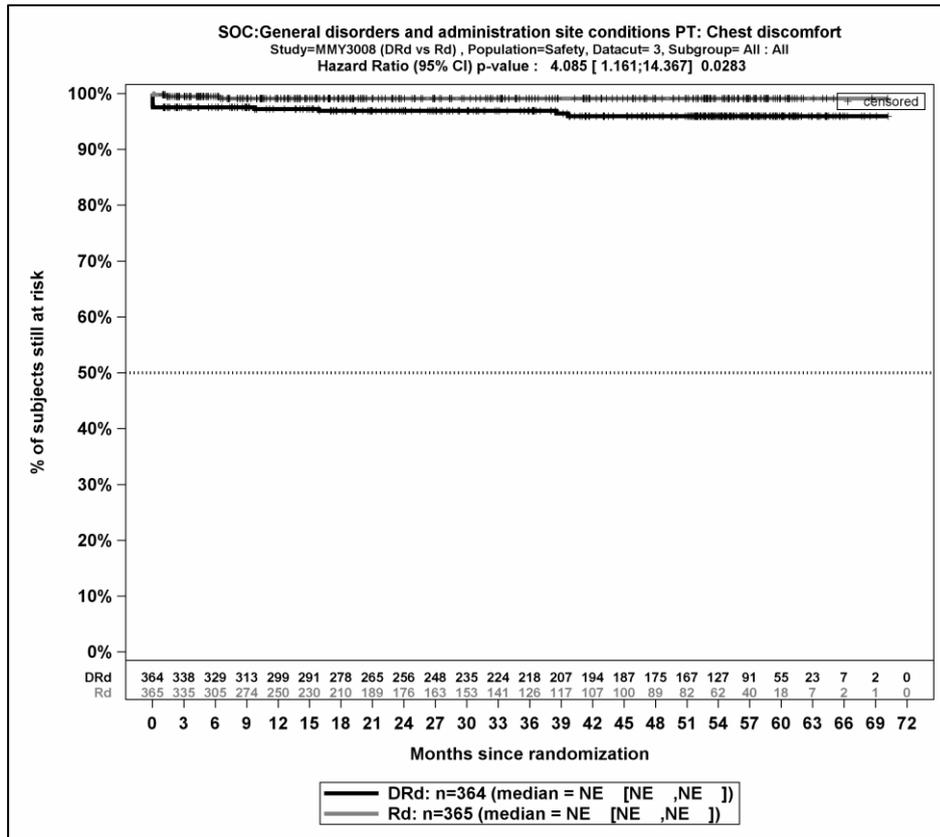
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schüttelfrost*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

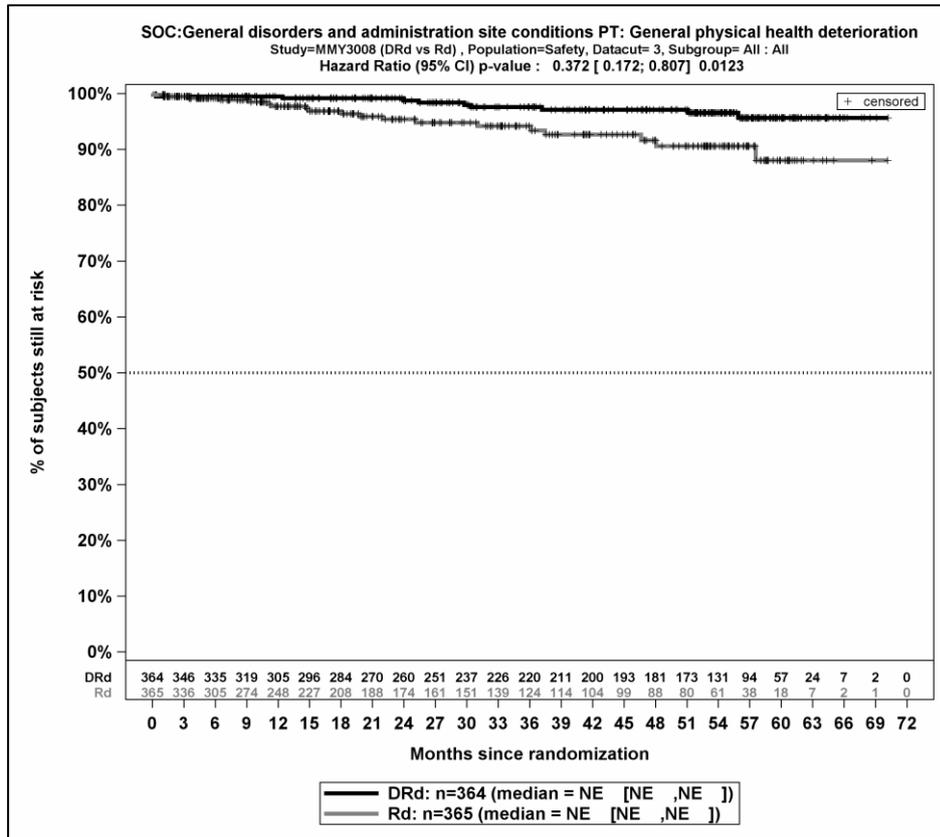
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere Schwellung*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

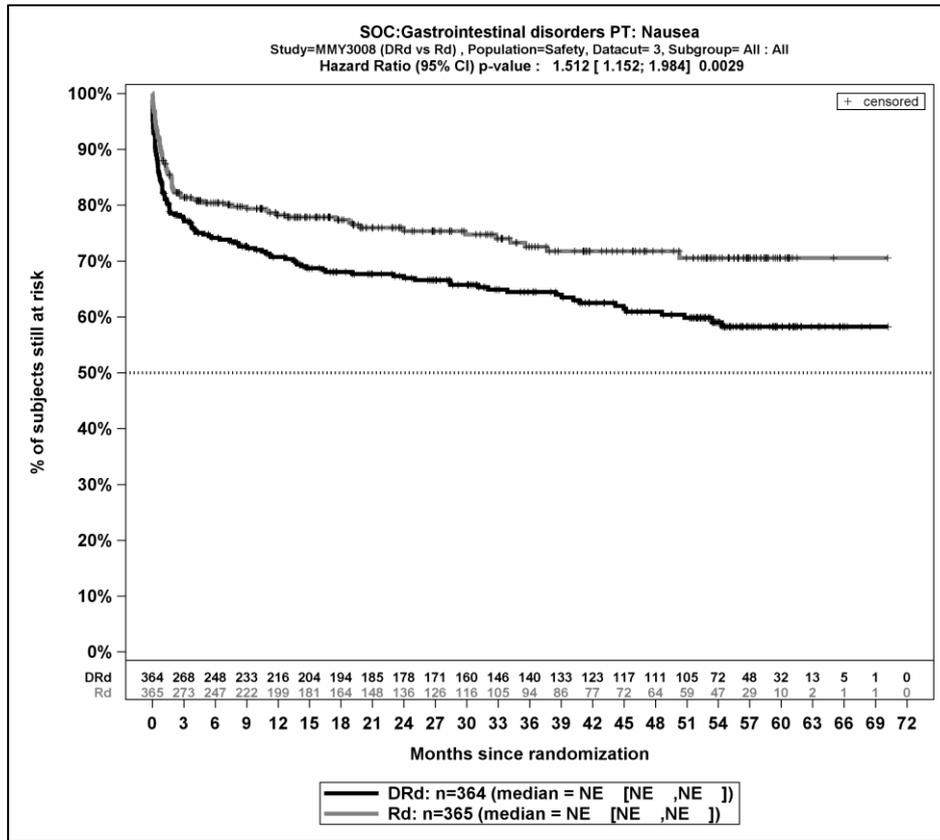
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustkorbbeschwerden*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

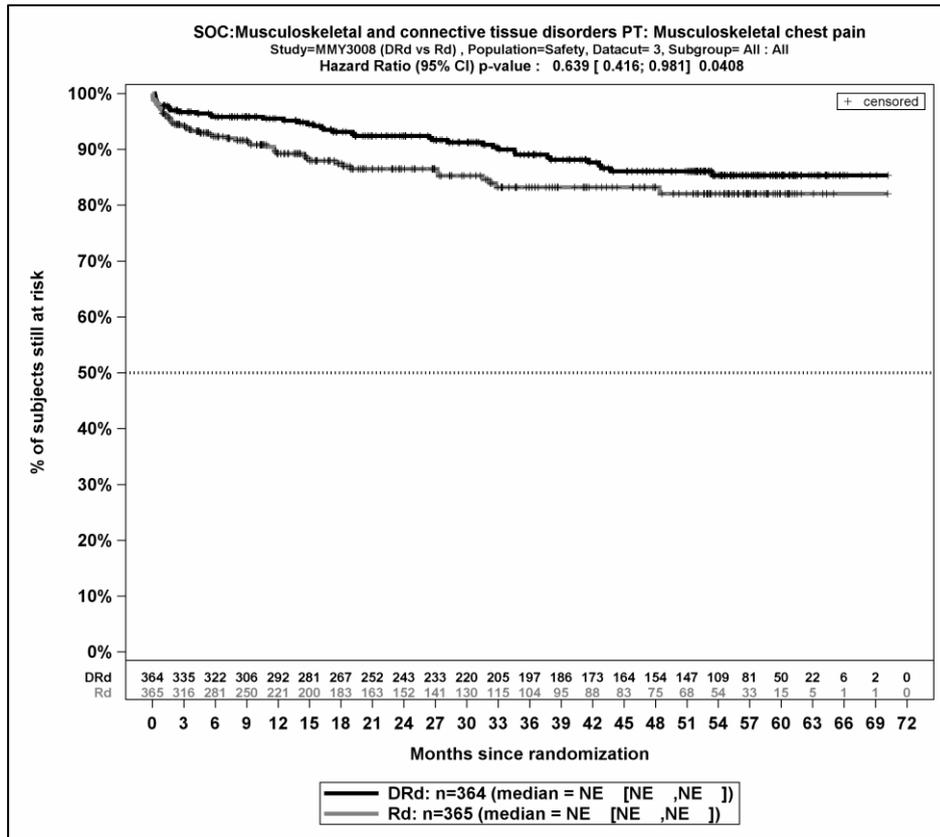
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

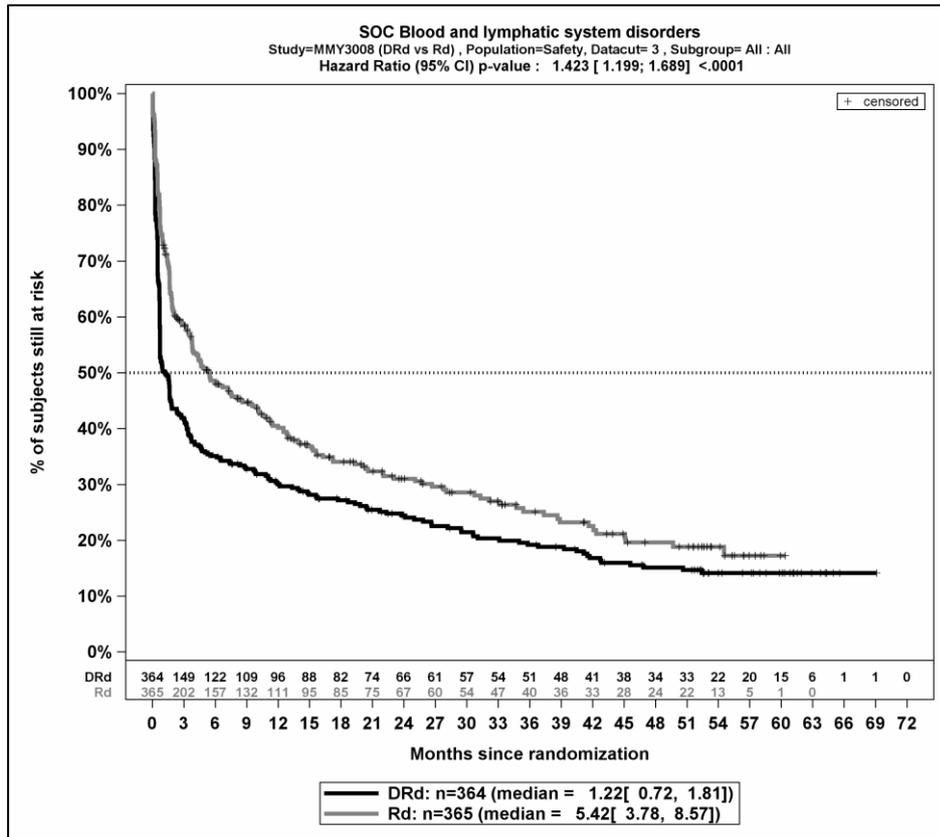
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Übelkeit*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

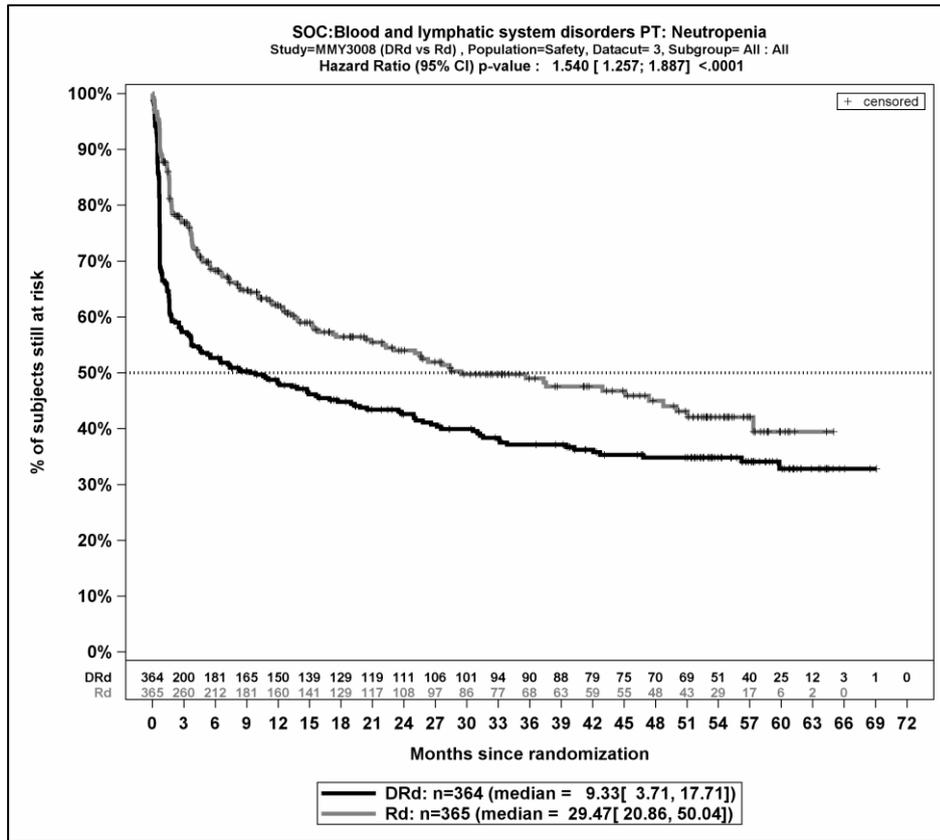
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

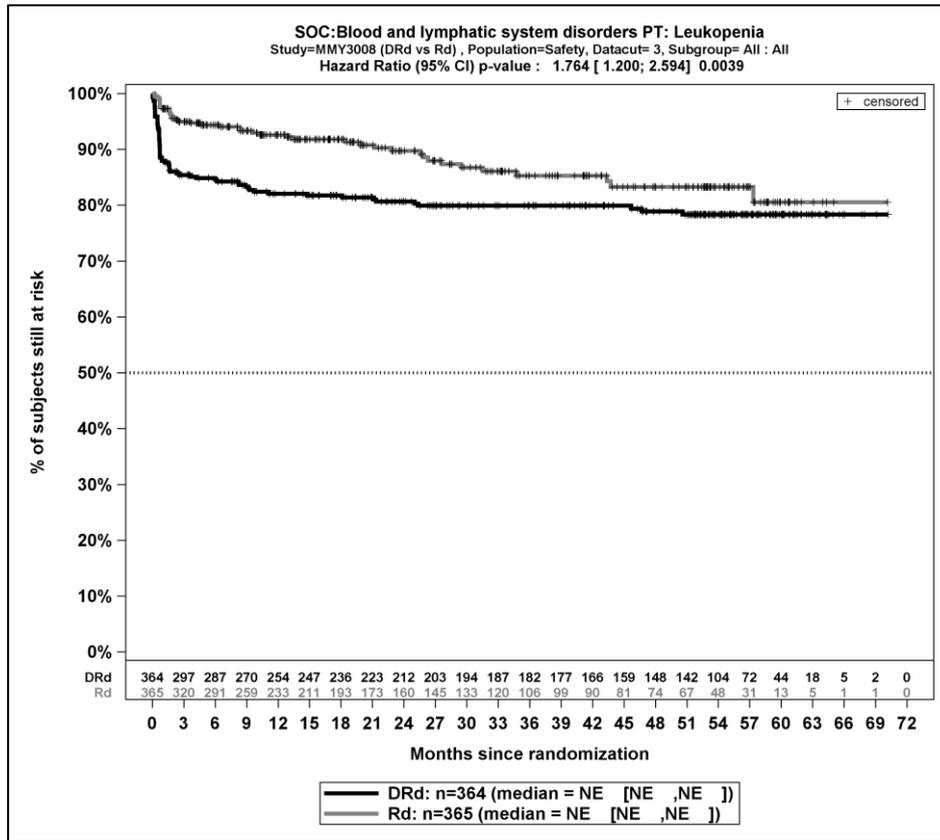
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

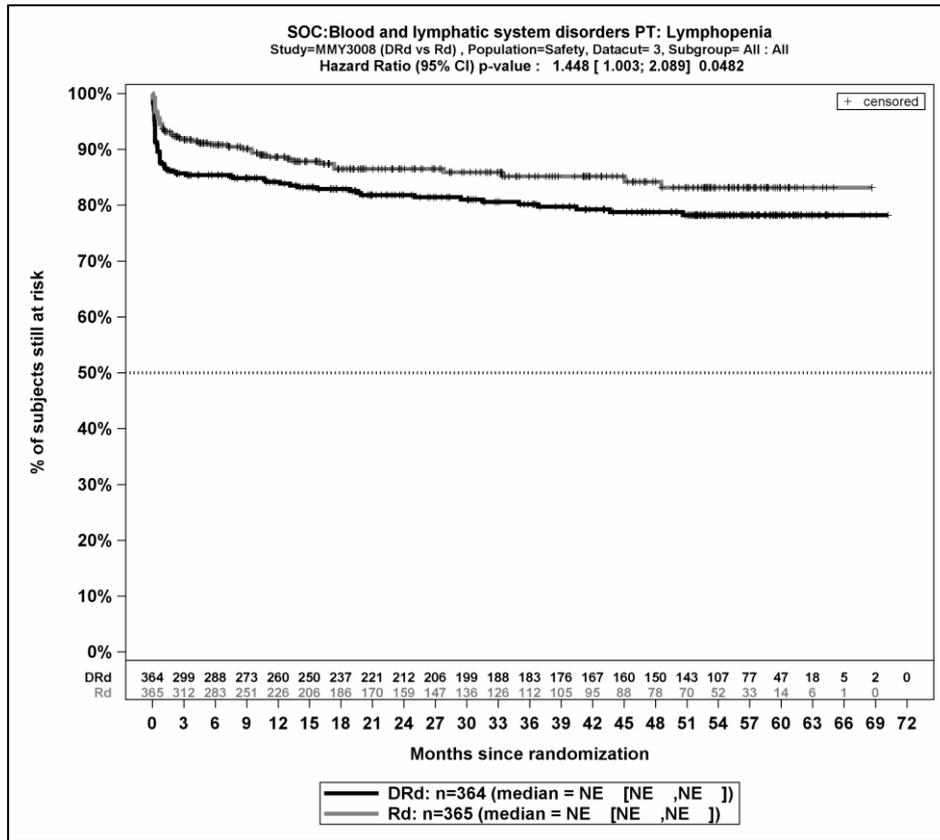
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Neutropenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

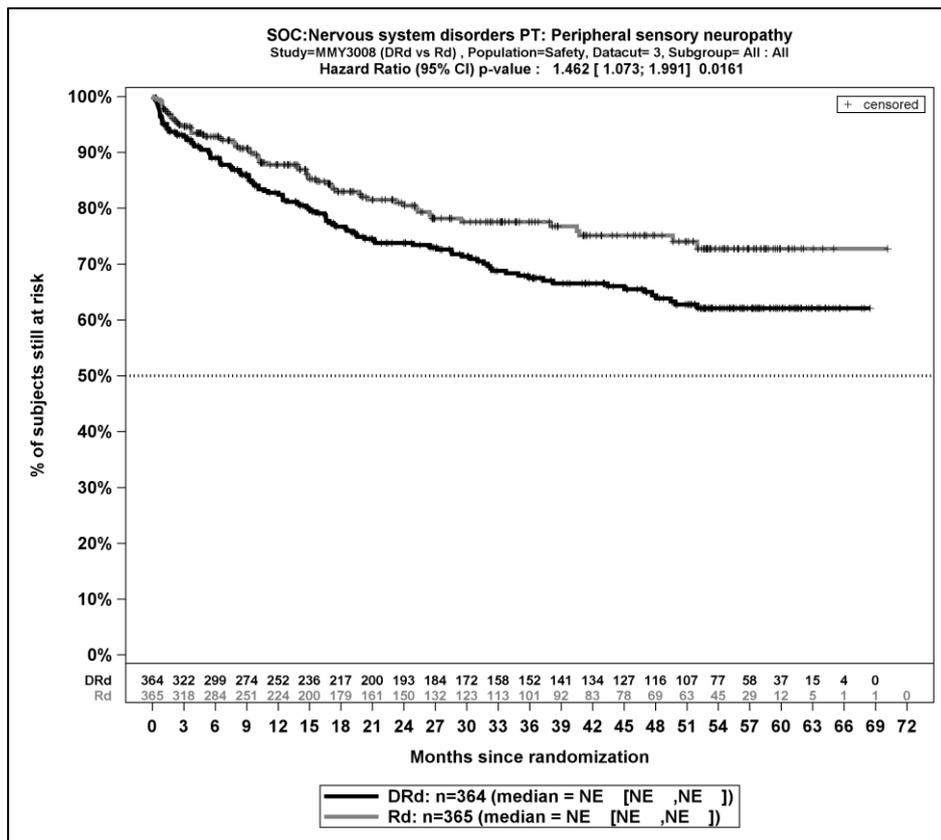
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

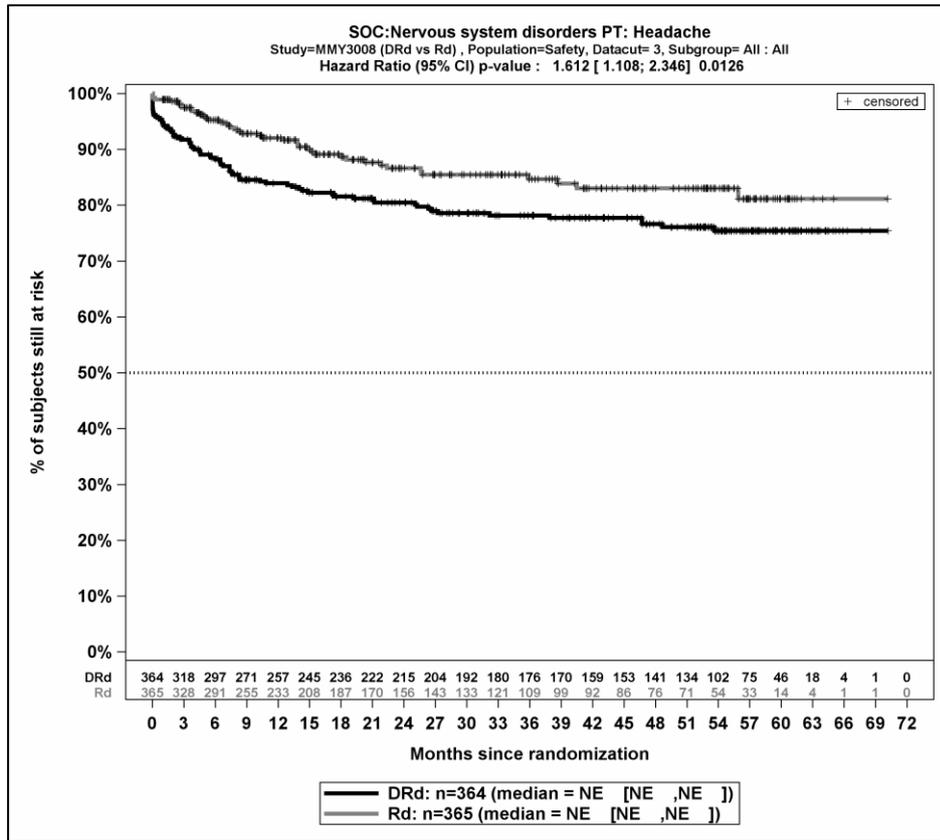
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

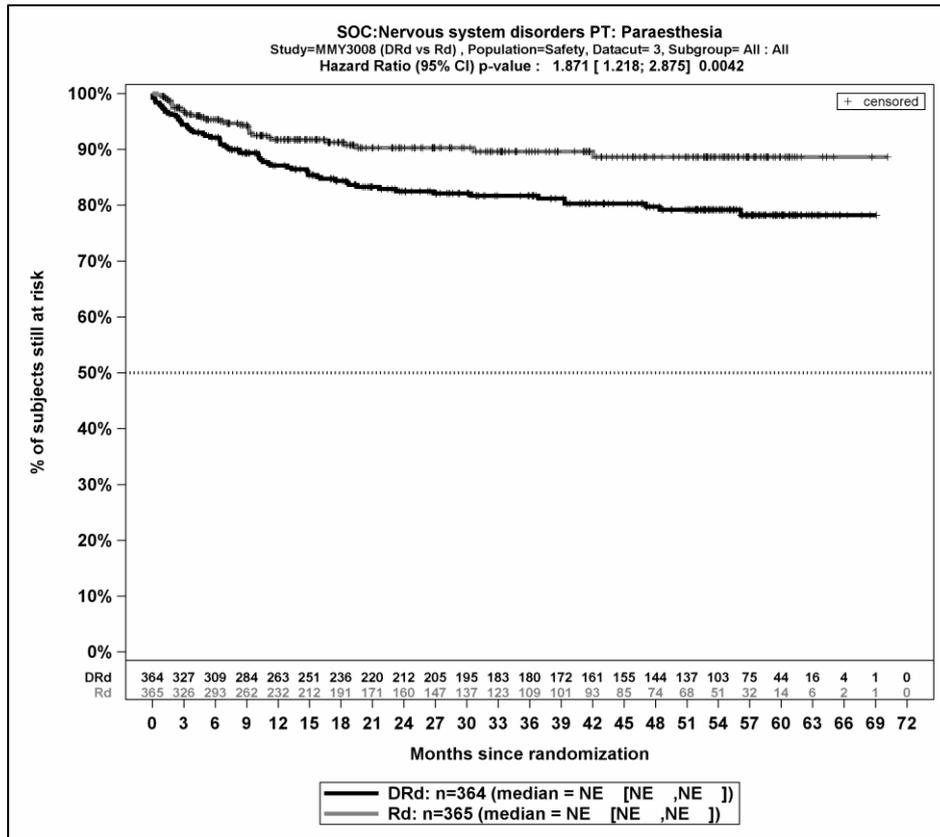
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

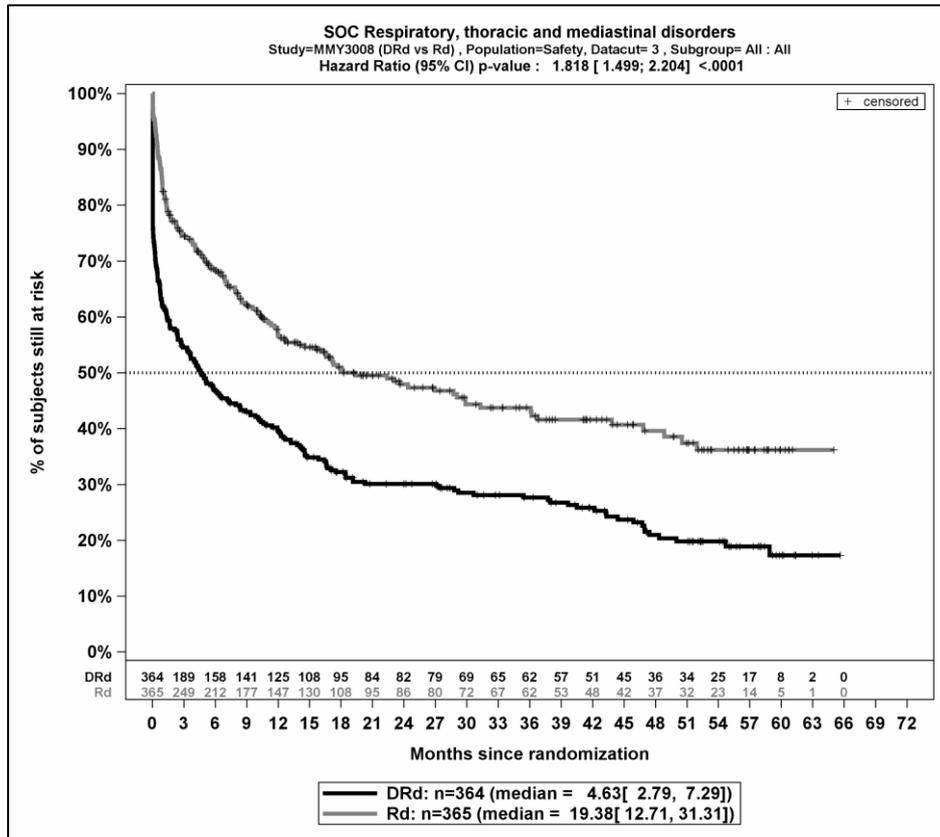
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

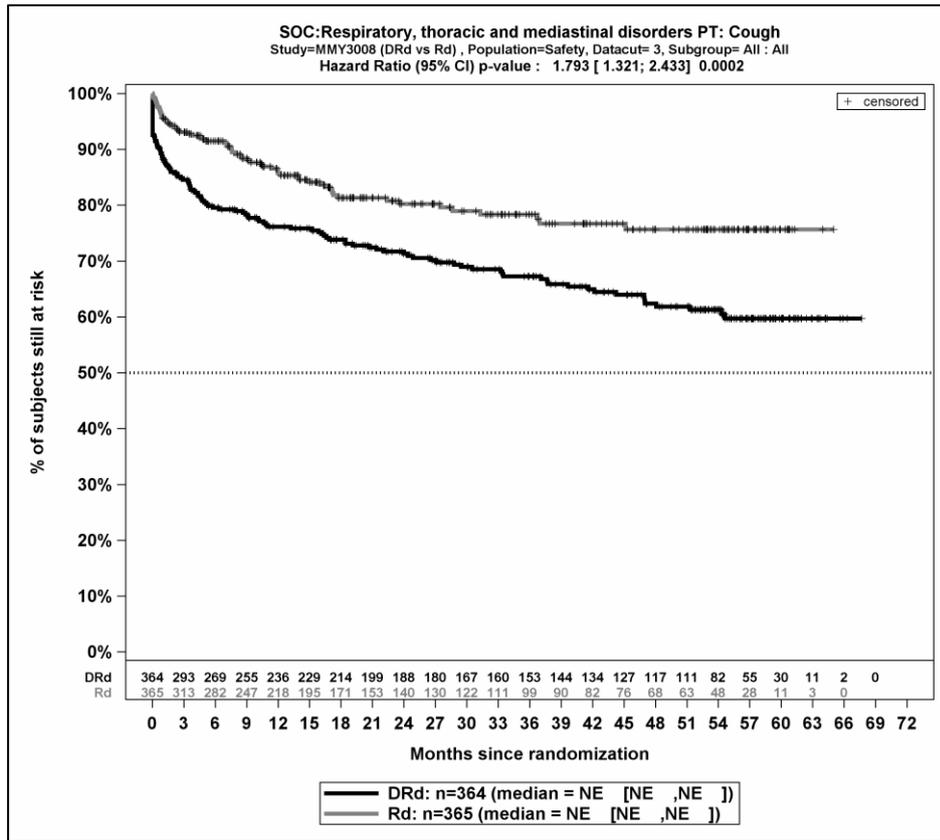
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

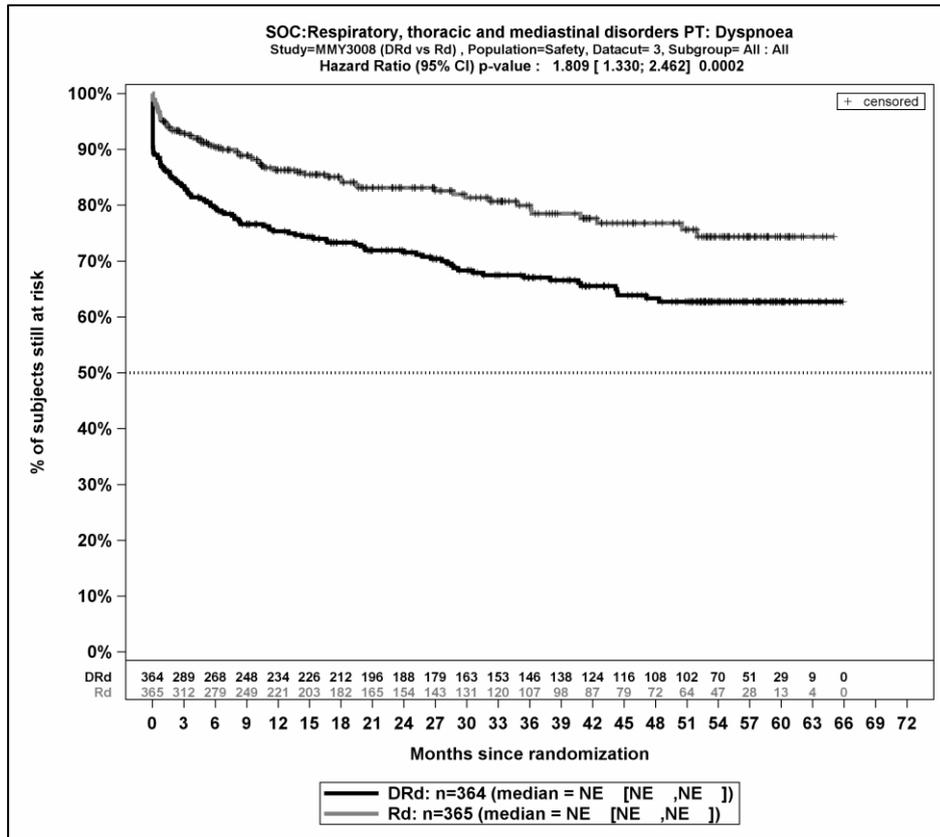
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

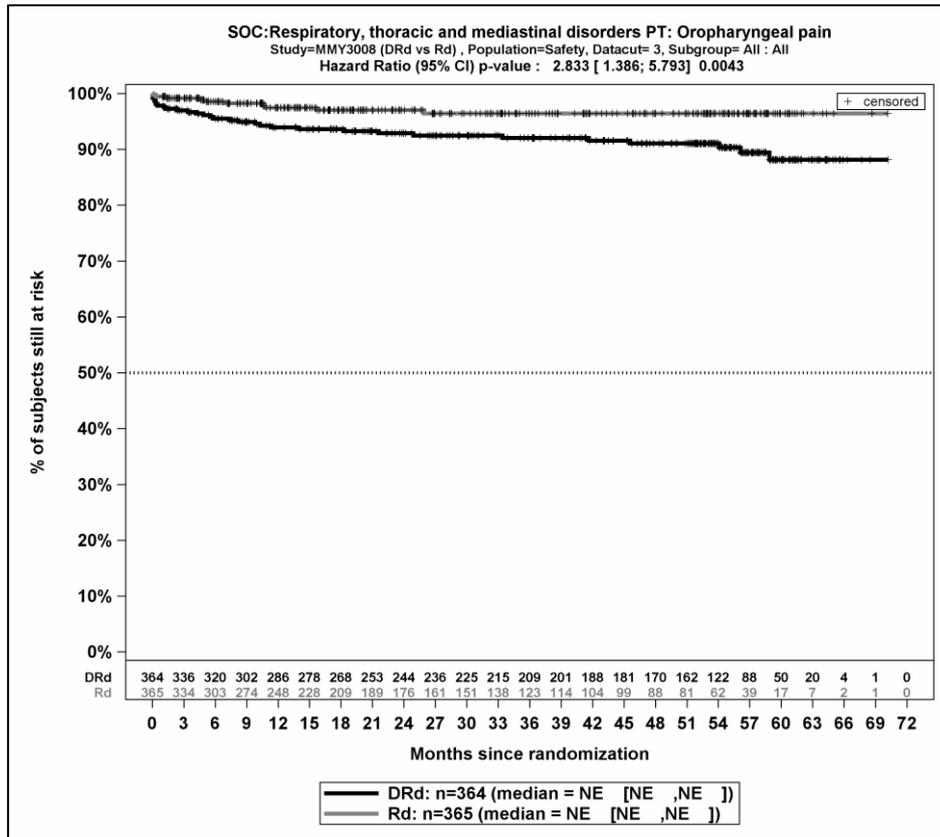
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Husten*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

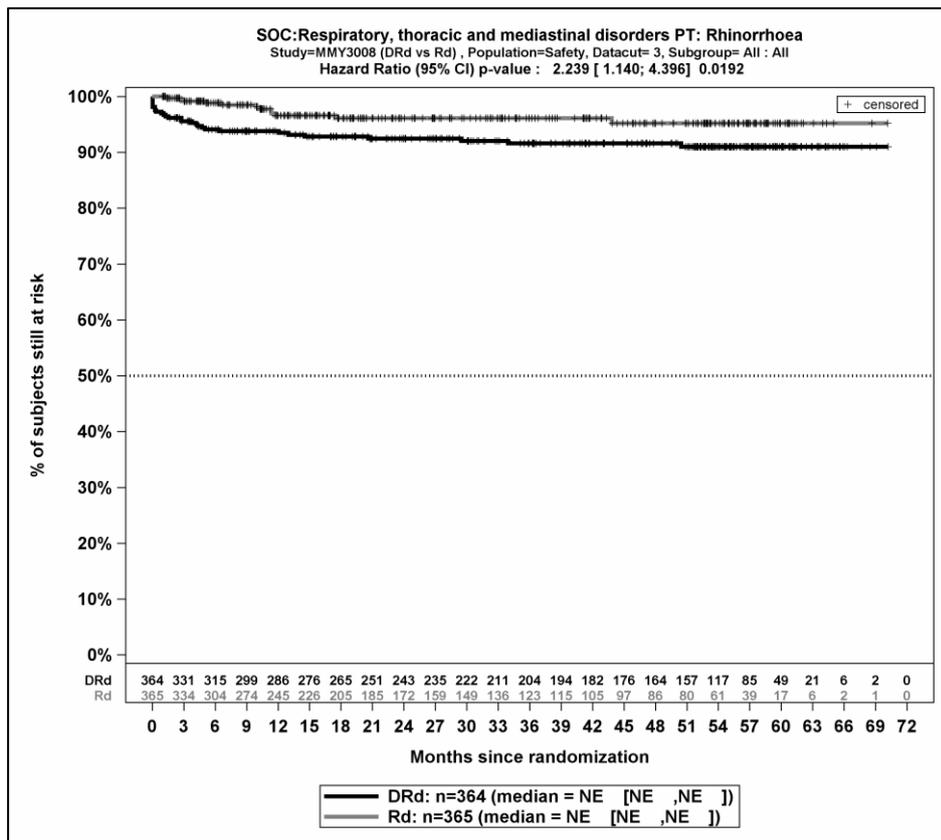
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

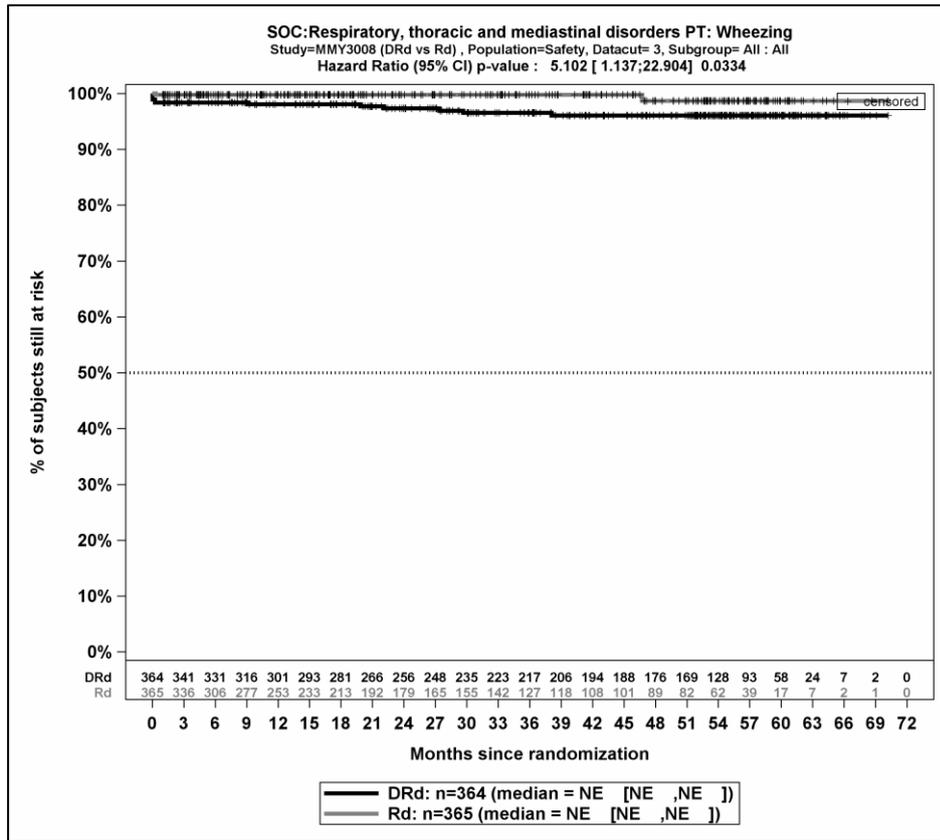
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

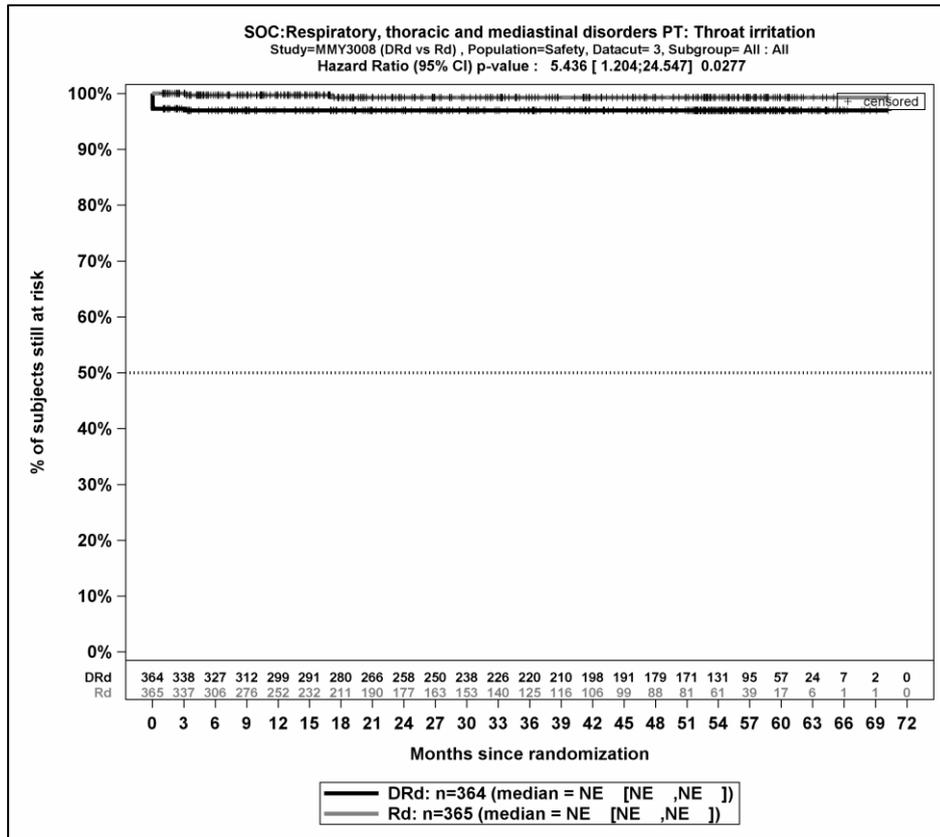
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

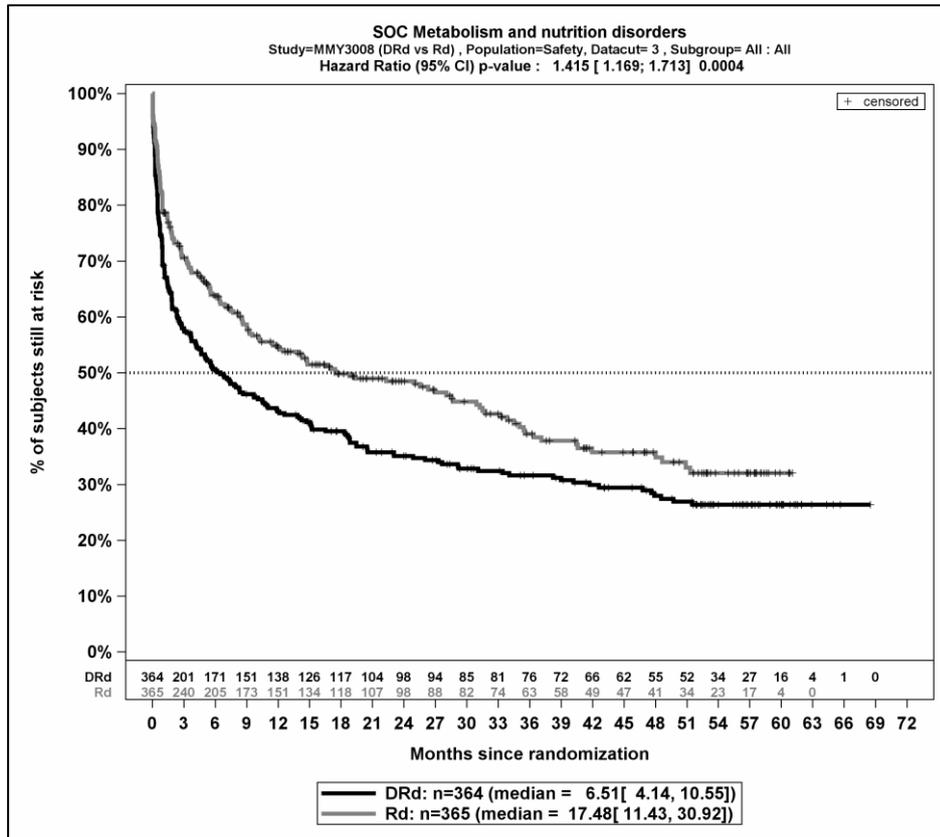
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT *Giemen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

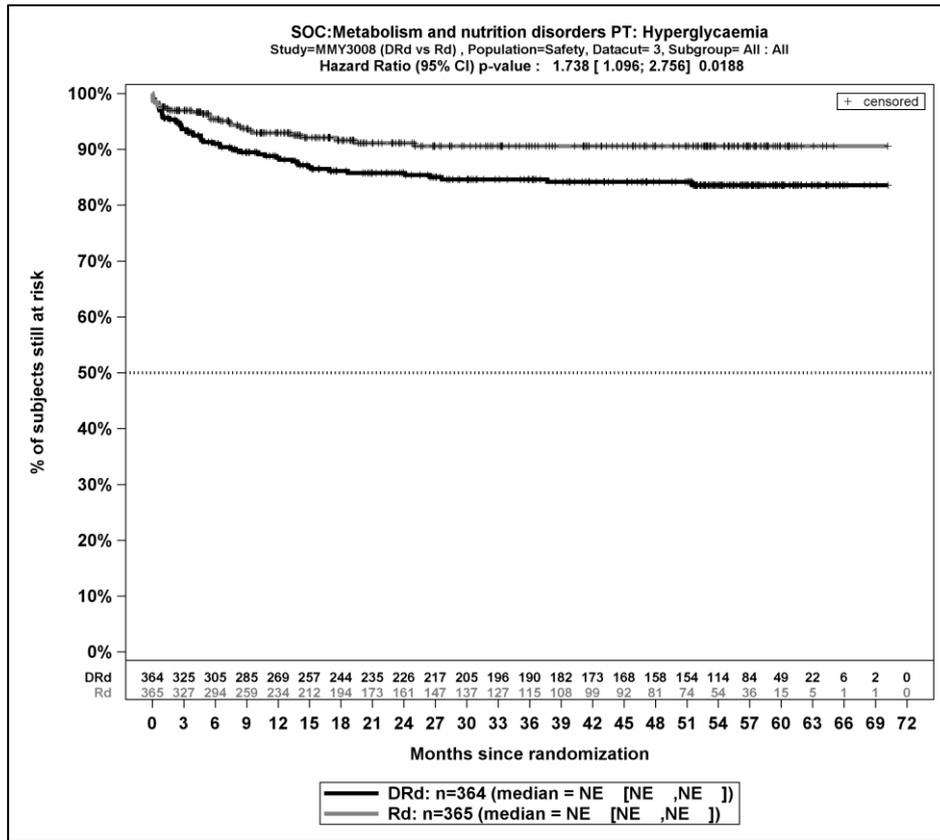
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rachenreizung*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

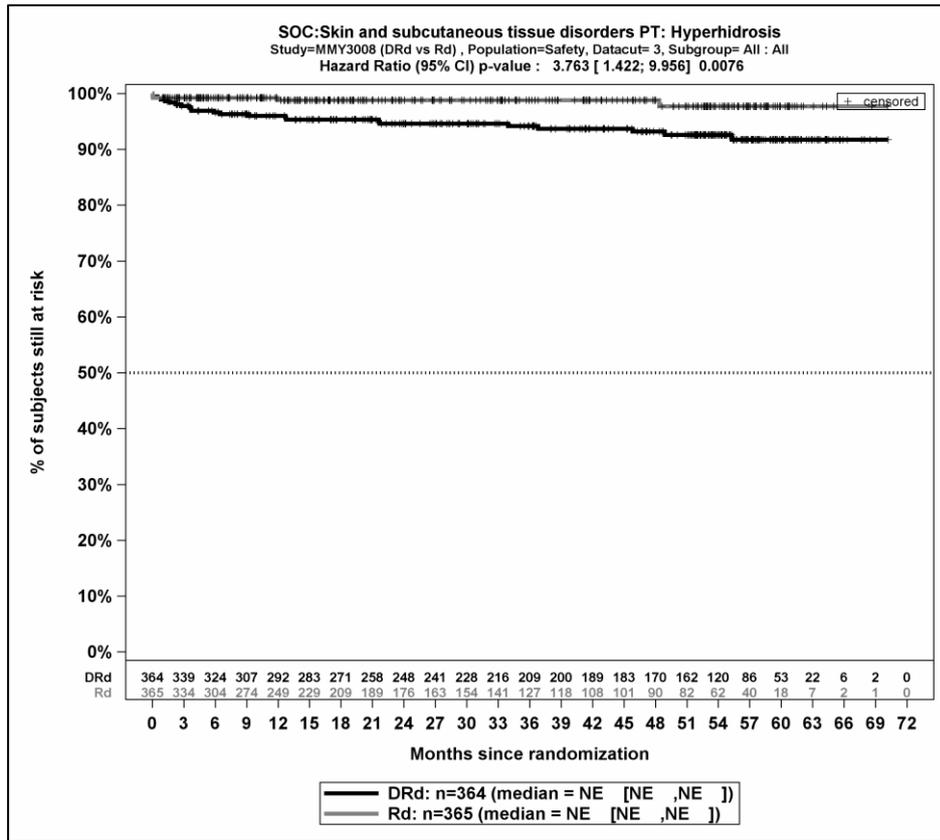
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

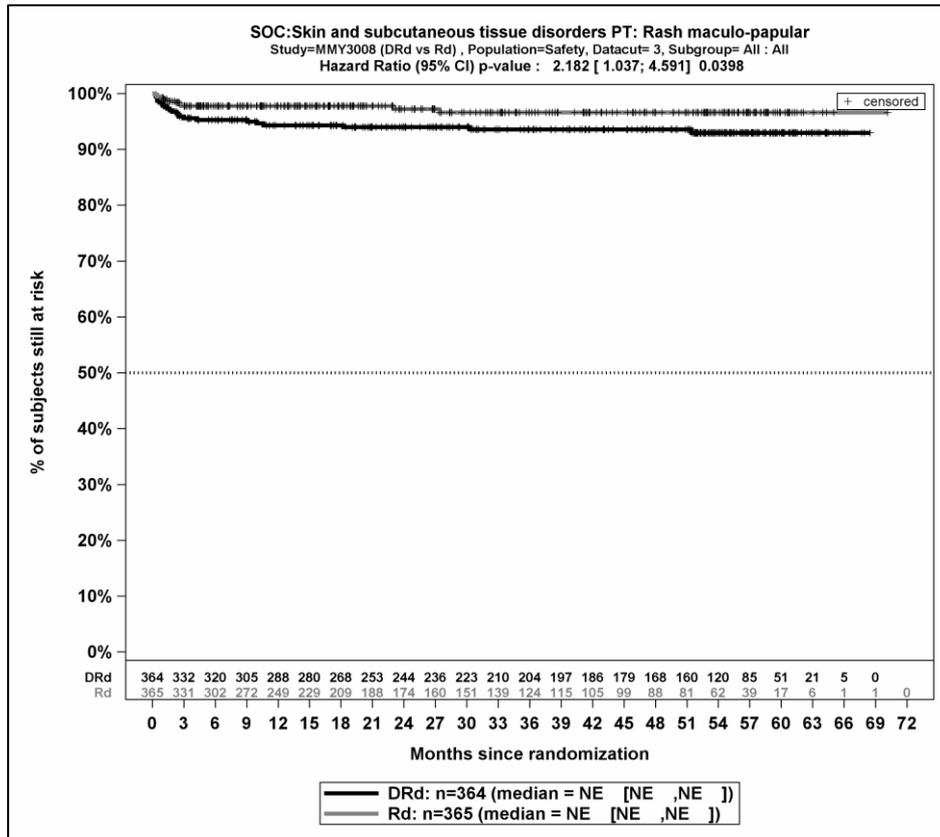
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperglykämie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

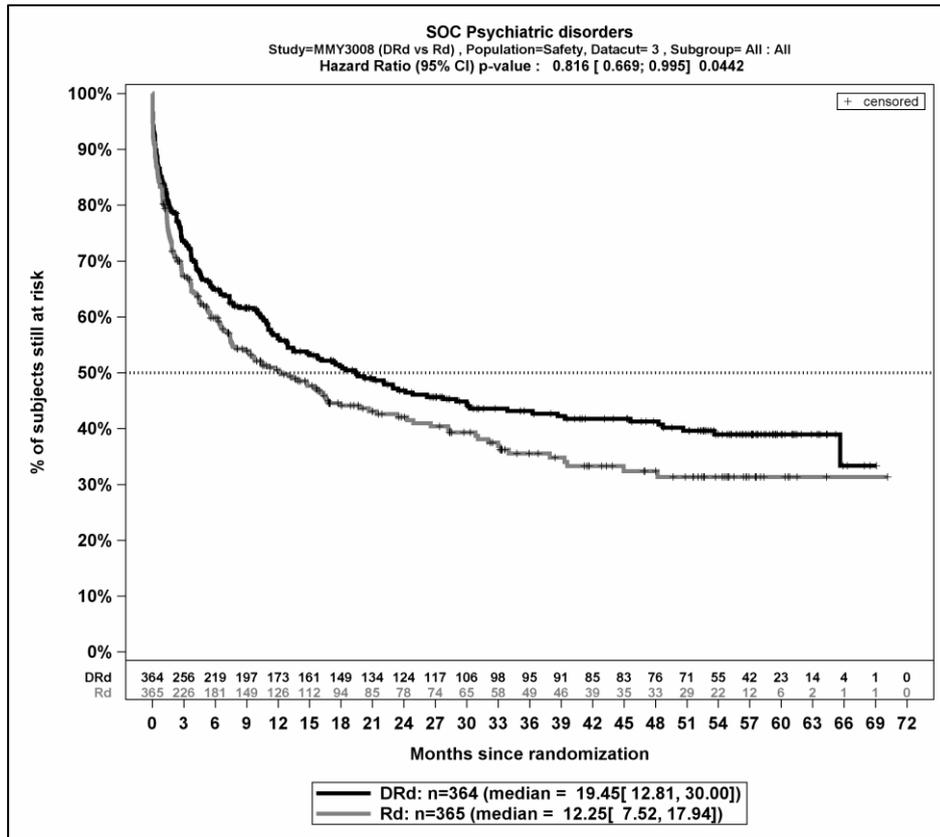
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperhidrose*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

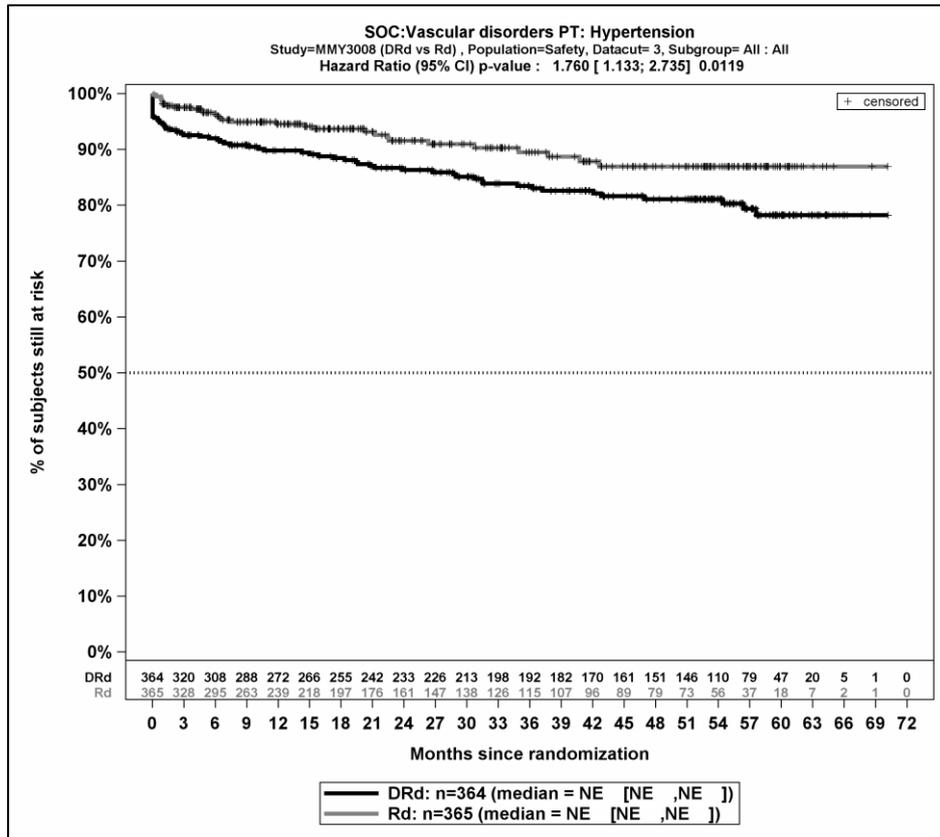
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag makulö-papulös*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

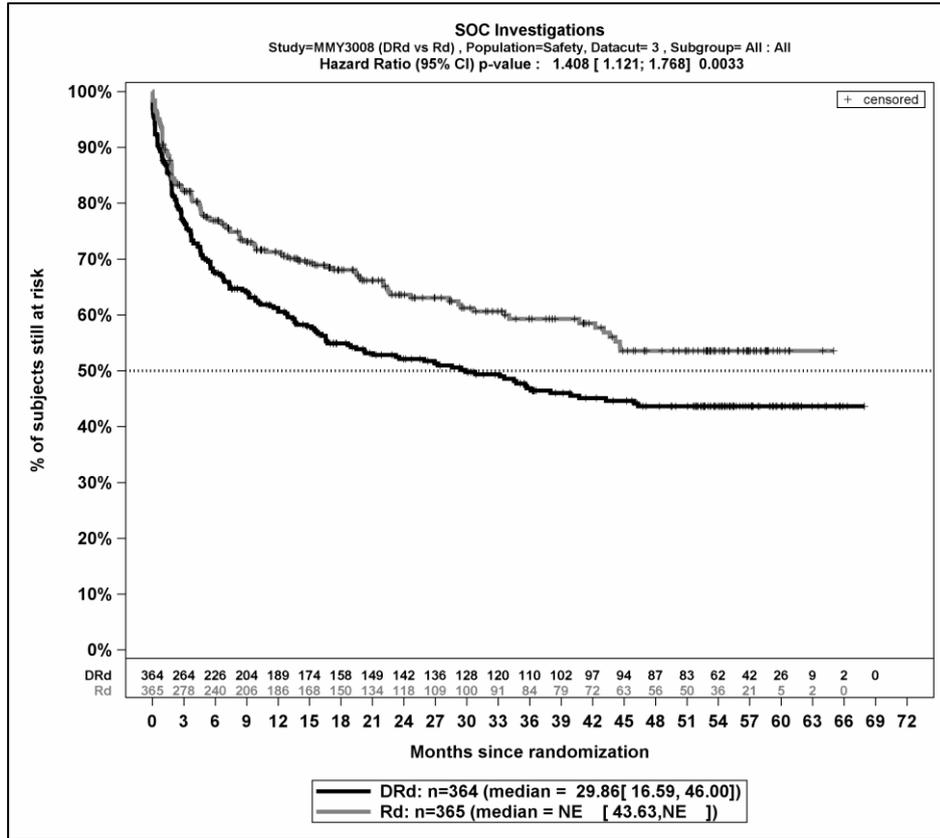
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

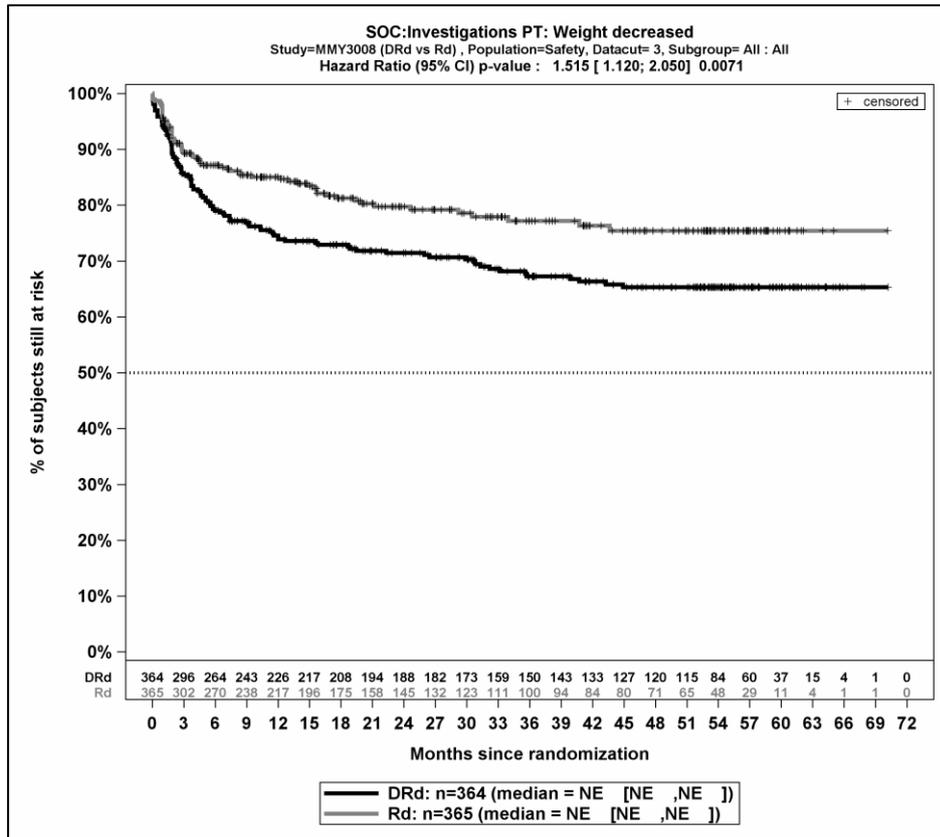
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

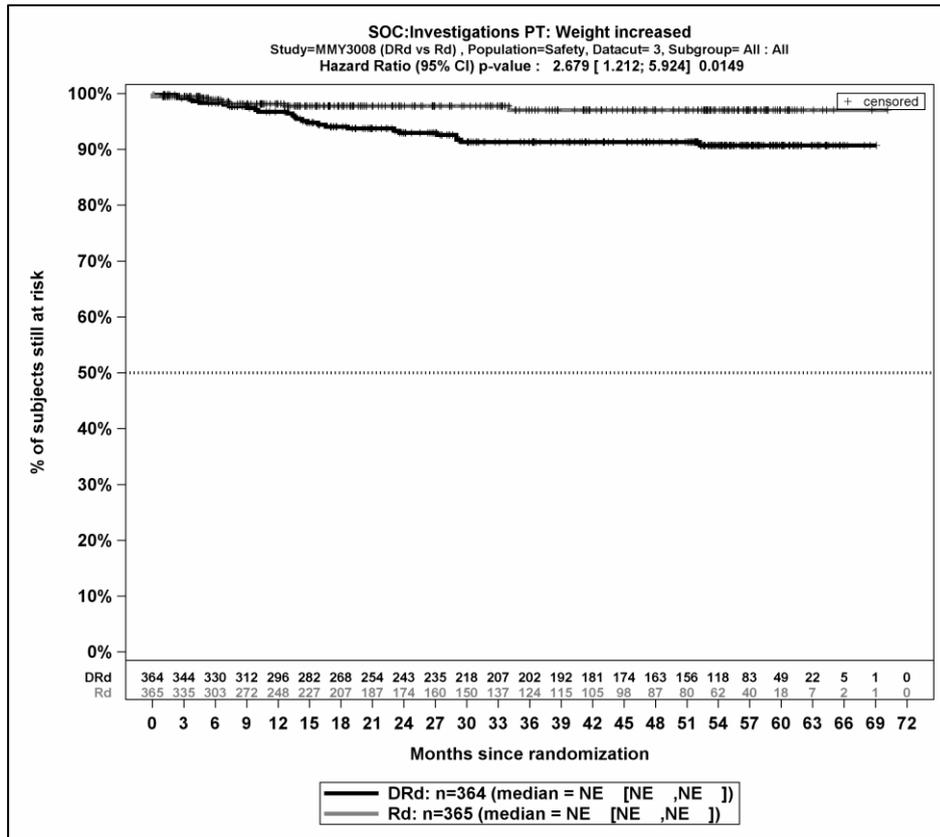
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

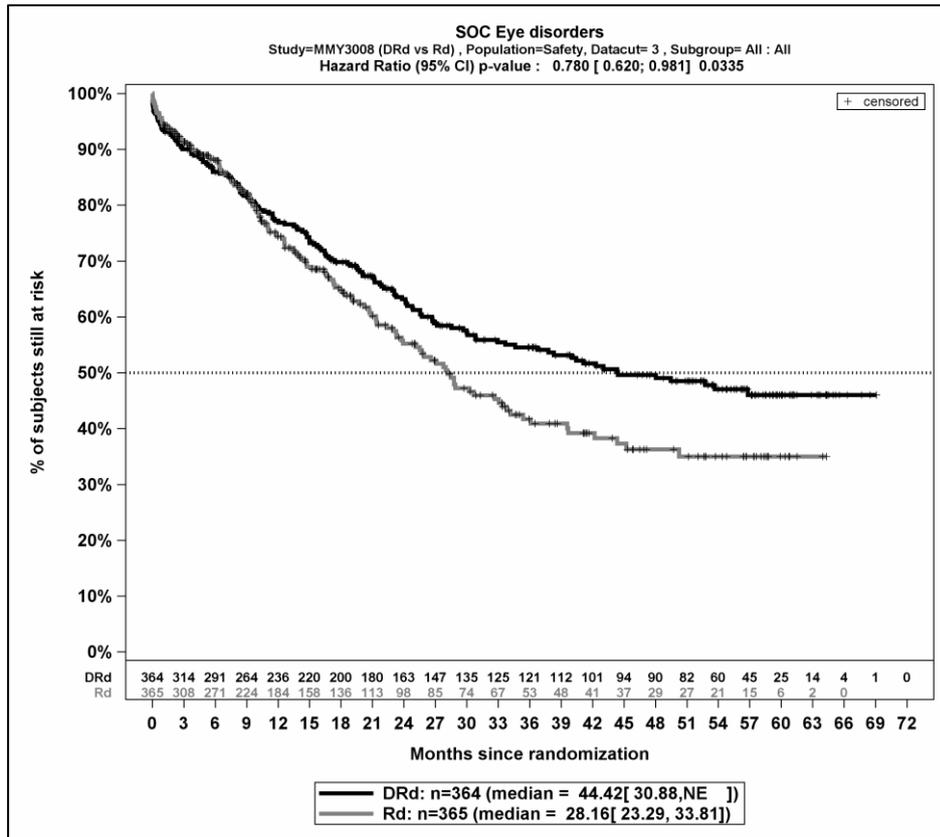
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

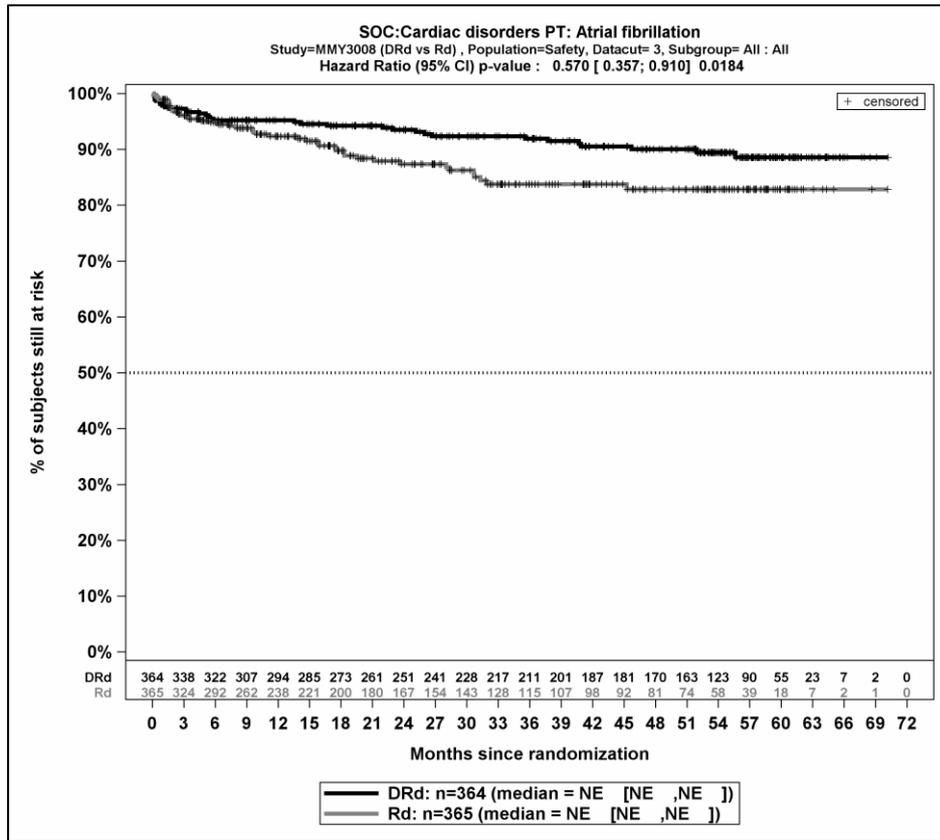
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erhöht*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

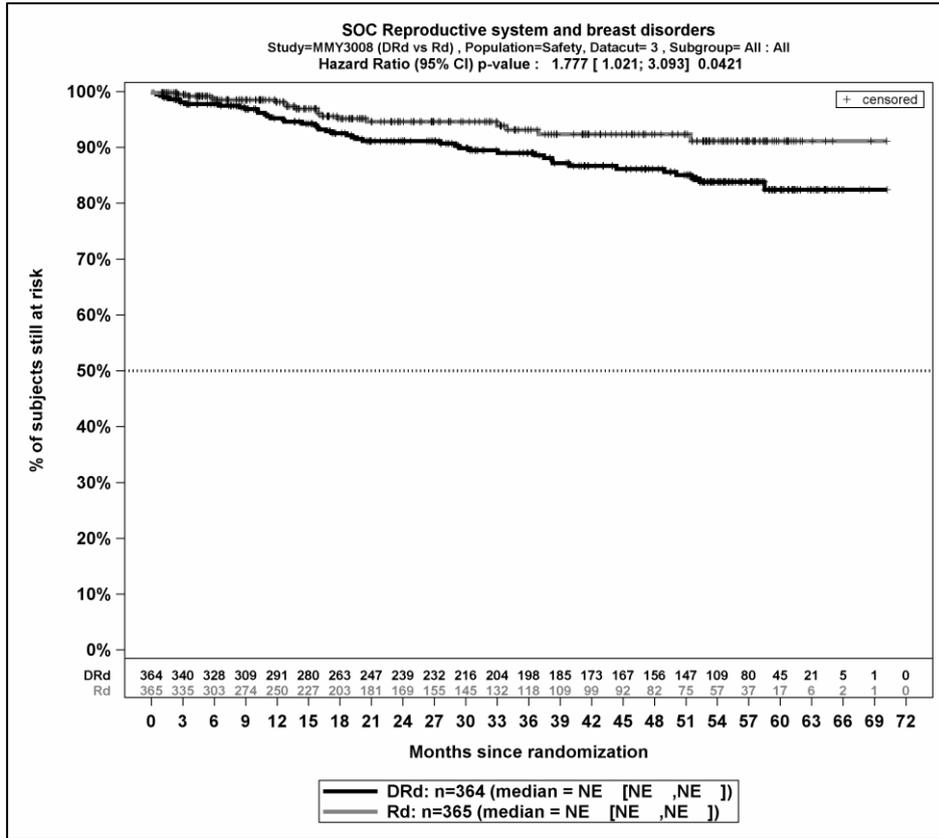
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

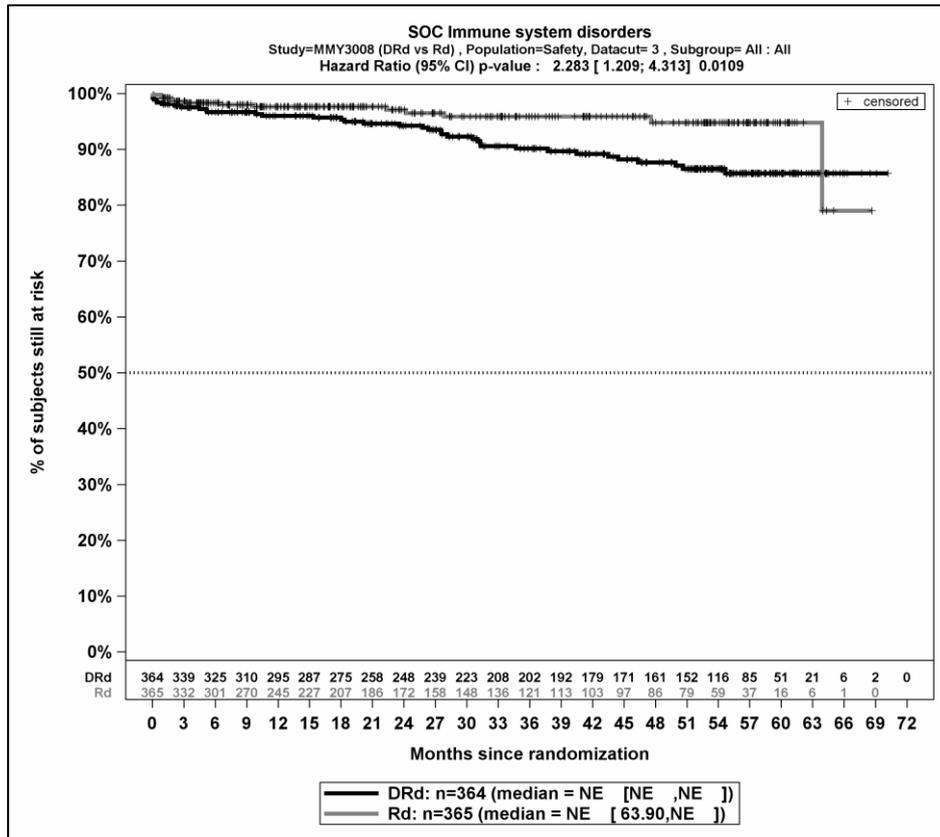
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)Tabelle 4-76: *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt

| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesamtrate | 350/364 (96,2 %) | 0,72 [0,69; 1,08] | 324/365 (88,8 %) | 1,91 [1,64; 2,86] | 3,19 [1,71; 5,97] p=0,0001 | 1,08 [1,04; 1,13] p=0,0002 | 7,40 % [3,60 %; 11,20 %] p=0,0001 | 1,37 [1,17; 1,60] p<0,0001 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 246/364 (67,6 %) | 6,18 [1,81; 12,95] | 199/365 (54,5 %) | 14,72 [10,51; 25,07] | 1,77 [1,31; 2,41] p=0,0002 | 1,24 [1,10; 1,39] p=0,0003 | 13,20 % [6,20 %; 20,10 %] p=0,0002 | 1,40 [1,16; 1,69] p=0,0005 |
| Neutropenie | 197/364 (54,1 %) | 23,75 [12,95; 39,49] | 135/365 (37,0 %) | NA [40,41; NA] | 2,04 [1,51; 2,76] p<0,0001 | 1,46 [1,25; 1,72] p<0,0001 | 17,20 % [10,10 %; 24,20 %] p<0,0001 | 1,60 [1,28; 1,99] p<0,0001 |
| Anämie | 61/364 (16,8 %) | NA [NA; NA] | 79/365 (21,6 %) | NA [NA; NA] | 0,72 [0,50; 1,06] p=0,0940 | 0,78 [0,58; 1,04] p=0,0945 | -4,80 % [-10,50 %; 0,80 %] p=0,0924 | 0,61 [0,43; 0,85] p=0,0041 |
| Lymphopenie | 60/364 (16,5 %) | NA [NA; NA] | 41/365 (11,2 %) | NA [NA; NA] | 1,57 [1,02; 2,41] p=0,0384 | 1,47 [1,02; 2,12] p=0,0399 | 5,30 % [0,30 %; 10,30 %] p=0,0379 | 1,41 [0,95; 2,10] p=0,0910 |
| Leukopenie | 42/364 (11,5 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 1,96 [1,15; 3,34] p=0,0123 | 1,84 [1,13; 2,98] p=0,0138 | 5,30 % [1,20 %; 9,40 %] p=0,0118 | 1,74 [1,04; 2,91] p=0,0334 |
| Thrombozytopenie | 32/364 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 34/365 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 0,95 [0,57; 1,58] p=0,8368 | 0,95 [0,61; 1,50] p=0,8365 | -0,40 % [-4,50 %; 3,70 %] p=0,8368 | 0,79 [0,48; 1,28] p=0,3385 |

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

| <i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 3) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Febrile Neutropenie | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,40 [0,63; 3,11] p=0,4151 | 1,37 [0,64; 2,95] p=0,4153 | 1,10 % [-1,50 %; 3,80 %] p=0,4118 | 1,12 [0,51; 2,47] p=0,7856 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 151/364 (41,5 %) | NA [43,76; NA] | 106/365 (29,0 %) | NA [47,77; NA] | 1,74 [1,28; 2,37] p=0,0004 | 1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005 | 12,50 % [5,60 %; 19,40 %] p=0,0004 | 1,21 [0,94; 1,56] p=0,1309 |
| Pneumonie | 70/364 (19,2 %) | NA [NA; NA] | 39/365 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 2,00 [1,31; 3,06] p=0,0012 | 1,80 [1,25; 2,58] p=0,0015 | 8,50 % [3,40 %; 13,70 %] p=0,0011 | 1,48 [1,00; 2,20] p=0,0517 |
| Grippe | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,59 [0,68; 3,73] p=0,2802 | 1,57 [0,69; 3,56] p=0,2827 | 1,40 % [-1,10 %; 3,90 %] p=0,2790 | 1,16 [0,50; 2,69] p=0,7325 |
| Sepsis | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,49; 2,40] p=0,8493 | 1,08 [0,50; 2,33] p=0,8493 | 0,30 % [-2,40 %; 2,90 %] p=0,8492 | 0,85 [0,38; 1,87] p=0,6802 |
| Bronchitis | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 2,04 [0,76; 5,45] p=0,1462 | 2,01 [0,77; 5,29] p=0,1550 | 1,70 % [-0,60 %; 3,90 %] p=0,1473 | 1,58 [0,59; 4,24] p=0,3602 |
| Harnwegsinfektion | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,25 [0,51; 3,07] p=0,6322 | 1,24 [0,52; 2,97] p=0,6320 | 0,60 % [-1,80 %; 2,90 %] p=0,6298 | 1,07 [0,44; 2,60] p=0,8724 |
| Infektion der unteren Atemwege | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,35; 1,97] p=0,6787 | 0,84 [0,37; 1,91] p=0,6787 | -0,50 % [-3,00 %; 1,90 %] p=0,6779 | 0,68 [0,29; 1,57] p=0,3622 |

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

| <i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 3) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 93/364 (25,5 %) | NA [NA; NA] | 80/365 (21,9 %) | NA [NA; NA] | 1,22 [0,87; 1,72] p=0,2503 | 1,16 [0,90; 1,51] p=0,2515 | 3,60 % [-2,50 %; 9,80 %] p=0,2506 | 0,99 [0,73; 1,34] p=0,9670 |
| Hypokaliämie | 46/364 (12,6 %) | NA [NA; NA] | 36/365 (9,9 %) | NA [NA; NA] | 1,32 [0,83; 2,10] p=0,2350 | 1,28 [0,85; 1,94] p=0,2386 | 2,80 % [-1,80 %; 7,40 %] p=0,2359 | 1,00 [0,64; 1,55] p=0,9907 |
| Hyperglykämie | 28/364 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 2,10 [1,08; 4,08] p=0,0269 | 1,99 [1,07; 3,69] p=0,0296 | 3,80 % [0,50 %; 7,20 %] p=0,0256 | 1,77 [0,93; 3,38] p=0,0805 |
| Hypophosphatämie | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 3,13 [0,98; 10,03] p=0,0443 | 2,96 [0,98; 8,99] p=0,0547 | 2,20 % [0,10 %; 4,30 %] p=0,0424 | 2,72 [0,88; 8,45] p=0,0833 |
| Hyponatriämie | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,31; 1,79] p=0,5062 | 0,75 [0,32; 1,75] p=0,5066 | -0,80 % [-3,20 %; 1,60 %] p=0,5054 | 0,66 [0,28; 1,58] p=0,3546 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 83/364 (22,8 %) | NA [64,92; NA] | 61/365 (16,7 %) | NA [NA; NA] | 1,47 [1,02; 2,13] p=0,0387 | 1,37 [1,01; 1,84] p=0,0397 | 6,10 % [0,30 %; 11,90 %] p=0,0377 | 1,10 [0,79; 1,54] p=0,5794 |
| Diarrhö | 32/364 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 1,50 [0,86; 2,62] p=0,1543 | 1,46 [0,86; 2,47] p=0,1571 | 2,80 % [-1,00 %; 6,60 %] p=0,1542 | 1,11 [0,64; 1,92] p=0,7079 |

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

| <i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 3) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 73/364 (20,1 %) | NA [NA; NA] | 68/365 (18,6 %) | NA [59,86; NA] | 1,10 [0,76; 1,59] p=0,6161 | 1,08 [0,80; 1,45] p=0,6152 | 1,50 % [-4,30 %; 7,20 %] p=0,6153 | 0,88 [0,63; 1,23] p=0,4395 |
| Ermüdung | 32/364 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 2,09 [1,11; 3,94] p=0,0216 | 1,89 [1,09; 3,27] p=0,0239 | 4,10 % [0,60 %; 7,60 %] p=0,0205 | 1,67 [0,92; 3,01] p=0,0908 |
| Asthenie | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 17/365 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 1,13 [0,58; 2,21] p=0,7151 | 1,13 [0,59; 2,13] p=0,7148 | 0,60 % [-2,60 %; 3,70 %] p=0,7149 | 0,83 [0,43; 1,61] p=0,5772 |
| Fieber | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,13 [0,46; 2,80] p=0,7927 | 1,13 [0,47; 2,73] p=0,7932 | 0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,7936 | 0,95 [0,39; 2,36] p=0,9189 |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,35 [0,11; 1,12] p=0,0667 | 0,36 [0,12; 1,13] p=0,0796 | -1,90 % [-4,00 %; 0,10 %] p=0,0657 | 0,26 [0,08; 0,81] p=0,0205 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 66/364 (18,1 %) | NA [NA; NA] | 58/365 (15,9 %) | NA [NA; NA] | 1,17 [0,79; 1,72] p=0,4257 | 1,14 [0,83; 1,57] p=0,4264 | 2,20 % [-3,20 %; 7,70 %] p=0,4261 | 0,86 [0,60; 1,24] p=0,4242 |
| Rückenschmerzen | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,47; 2,13] p=0,9973 | 1,00 [0,48; 2,07] p=0,9973 | 0,00 % [-2,80 %; 2,80 %] p=0,9973 | 0,79 [0,37; 1,67] p=0,5338 |

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

| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Arthralgie | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,37 [0,55; 3,44] p=0,4992 | 1,36 [0,56; 3,33] p=0,5003 | 0,80 % [-1,50 %; 3,10 %] p=0,4994 | 0,83 [0,33; 2,13] p=0,7004 |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 63/364 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 45/365 (12,3 %) | NA [NA; NA] | 1,49 [0,98; 2,27] p=0,0614 | 1,40 [0,98; 1,98] p=0,0616 | 4,90 % [-0,20 %; 10,00 %] p=0,0594 | 1,06 [0,72; 1,56] p=0,7768 |
| Synkope | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1,45 [0,54; 3,86] p=0,4604 | 1,43 [0,55; 3,71] p=0,4607 | 0,80 % [-1,40 %; 3,00 %] p=0,4577 | 1,20 [0,45; 3,16] p=0,7159 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 59/364 (16,2 %) | NA [NA; NA] | 37/365 (10,1 %) | NA [NA; NA] | 1,69 [1,10; 2,62] p=0,0159 | 1,59 [1,08; 2,35] p=0,0178 | 6,10 % [1,10 %; 11,00 %] p=0,0162 | 1,43 [0,94; 2,16] p=0,0905 |
| Lungenembolie | 26/364 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 20/365 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 1,33 [0,73; 2,44] p=0,3510 | 1,30 [0,74; 2,29] p=0,3514 | 1,70 % [-1,80 %; 5,20 %] p=0,3504 | 1,15 [0,64; 2,06] p=0,6485 |
| Dyspnoe | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 3,04 [0,98; 9,41] p=0,0415 | 3,00 [0,98; 9,17] p=0,0534 | 2,20 % [0,10 %; 4,40 %] p=0,0422 | 2,66 [0,86; 8,27] p=0,0908 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 54/364 (14,8 %) | NA [NA; NA] | 36/365 (9,9 %) | NA [NA; NA] | 1,59 [1,01; 2,50] p=0,0412 | 1,50 [1,01; 2,23] p=0,0430 | 5,00 % [0,20 %; 9,70 %] p=0,0407 | 1,27 [0,83; 1,94] p=0,2734 |

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

| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Hypertonie | 31/364 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 16/365 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 2,01 [1,08; 3,74] p=0,0244 | 1,93 [1,07; 3,46] p=0,0276 | 4,10 % [0,50 %; 7,70 %] p=0,0241 | 1,63 [0,89; 2,99] p=0,1175 |
| Augenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 47/364 (12,9 %) | NA [NA; NA] | 44/365 (12,1 %) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,70; 1,68] p=0,7250 | 1,07 [0,73; 1,57] p=0,7256 | 0,90 % [-3,90 %; 5,70 %] p=0,7256 | 0,76 [0,50; 1,14] p=0,1842 |
| Katarakt | 40/364 (11,0 %) | NA [NA; NA] | 39/365 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 1,03 [0,65; 1,64] p=0,8947 | 1,03 [0,68; 1,56] p=0,8949 | 0,30 % [-4,20 %; 4,80 %] p=0,8950 | 0,73 [0,47; 1,14] p=0,1705 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 47/364 (12,9 %) | NA [NA; NA] | 41/365 (11,2 %) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,75; 1,87] p=0,4687 | 1,15 [0,79; 1,69] p=0,4690 | 1,70 % [-2,90 %; 6,30 %] p=0,4690 | 0,96 [0,63; 1,46] p=0,8335 |
| Akute Nierenschädigung | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,65 [0,79; 3,45] p=0,1801 | 1,60 [0,80; 3,23] p=0,1868 | 2,00 % [-0,90 %; 4,90 %] p=0,1832 | 1,30 [0,63; 2,69] p=0,4843 |
| Chronische Nierenerkrankung | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,97 [0,90; 4,31] p=0,0832 | 1,91 [0,91; 4,01] p=0,0886 | 2,50 % [-0,30 %; 5,30 %] p=0,0831 | 1,47 [0,68; 3,20] p=0,3281 |
| Herzkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 45/364 (12,4 %) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8 %) | NA [NA; NA] | 1,05 [0,67; 1,65] p=0,8260 | 1,04 [0,71; 1,54] p=0,8257 | 0,50 % [-4,20 %; 5,20 %] p=0,8255 | 0,85 [0,56; 1,30] p=0,4520 |

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

| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Vorhofflimmern | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,39; 1,90] p=0,7058 | 0,86 [0,41; 1,83] p=0,7055 | -0,50 % [-3,20 %; 2,10 %] p=0,7045 | 0,66 [0,30; 1,46] p=0,3014 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 40/364 (11,0 %) | NA [NA; NA] | 38/365 (10,4 %) | NA [NA; NA] | 1,06 [0,67; 1,70] p=0,7962 | 1,06 [0,70; 1,61] p=0,7955 | 0,60 % [-3,90 %; 5,10 %] p=0,7958 | 0,74 [0,47; 1,16] p=0,1856 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 37/364 (10,2 %) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 2,18 [1,22; 3,91] p=0,0076 | 2,06 [1,20; 3,55] p=0,0092 | 5,20 % [1,40 %; 9,00 %] p=0,0072 | 1,26 [0,71; 2,22] p=0,4254 |
| Untersuchungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 30/364 (8,2 %) | NA [67,84; NA] | 24/365 (6,6 %) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,73; 2,21] p=0,3968 | 1,25 [0,74; 2,10] p=0,3989 | 1,70 % [-2,20 %; 5,50 %] p=0,3982 | 0,93 [0,53; 1,60] p=0,7844 |
| Gewicht erniedrigt | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,91 [0,38; 2,15] p=0,8282 | 0,91 [0,39; 2,11] p=0,8286 | -0,30 % [-2,70 %; 2,20 %] p=0,8291 | 0,76 [0,32; 1,81] p=0,5409 |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 29/364 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 32/365 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 0,90 [0,53; 1,51] p=0,6859 | 0,91 [0,56; 1,47] p=0,6863 | -0,80 % [-4,90 %; 3,20 %] p=0,6863 | 0,75 [0,45; 1,24] p=0,2634 |

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

| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Schlaflosigkeit | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 0,78 [0,35; 1,74] p=0,5360 | 0,78 [0,36; 1,70] p=0,5370 | -0,80 % [-3,50 %; 1,80 %] p=0,5361 | 0,66 [0,30; 1,47] p=0,3123 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 2,55 [1,12; 5,82] p=0,0211 | 2,51 [1,11; 5,67] p=0,0270 | 3,30 % [0,50 %; 6,10 %] p=0,0210 | 1,90 [0,83; 4,34] p=0,1264 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 35/365 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 0,54 [0,30; 0,96] p=0,0350 | 0,57 [0,34; 0,97] p=0,0370 | -4,10 % [-7,90 %; -0,30 %] p=0,0335 | 0,51 [0,29; 0,88] p=0,0161 |
| Ausschlag | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,31; 1,79] p=0,5025 | 0,75 [0,32; 1,74] p=0,5027 | -0,80 % [-3,20 %; 1,60 %] p=0,5021 | 0,70 [0,30; 1,67] p=0,4232 |

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

| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , SOC/PT)* 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 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,77 [1,31; 2,41]; p=0,0002, RR=1,24 [1,10; 1,39]; p=0,0003), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,40 [1,16; 1,69]; p=0,0005). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=2,04 [1,51; 2,76]; p<0,0001, RR=1,46 [1,25; 1,72]; p<0,0001), *Lymphopenie* (OR=1,57 [1,02; 2,41]; p=0,0384, RR=1,47 [1,02; 2,12]; p=0,0399), *Leukopenie* (OR=1,96 [1,15; 3,34]; p=0,0123, RR=1,84 [1,13; 2,98]; p=0,0138). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,60 [1,28; 1,99]; p<0,0001), *Leukopenie* (HR=1,74 [1,04; 2,91]; p=0,0334), *Anämie* (HR=0,61 [0,43; 0,85]; p=0,0041).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,74 [1,28; 2,37]; p=0,0004, RR=1,43 [1,17; 1,75]; p=0,0005). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,00 [1,31; 3,06]; p=0,0012, RR=1,80 [1,25; 2,58]; p=0,0015).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperglykämie* (OR=2,10 [1,08; 4,08]; p=0,0269, RR=1,99 [1,07; 3,69]; p=0,0296), *Hypophosphatämie* (OR=3,13 [0,98; 10,03]; p=0,0443, RR=2,96 [0,98; 8,99]; p=0,0547).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,47 [1,02; 2,13]; p=0,0387, RR=1,37 [1,01; 1,84]; p=0,0397). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=2,09 [1,11; 3,94]; p=0,0216, RR=1,89 [1,09; 3,27]; p=0,0239). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (HR=0,26 [0,08; 0,81]; p=0,0205).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,69 [1,10; 2,62]; p=0,0159, RR=1,59 [1,08; 2,35]; p=0,0178). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dyspnoe* (OR=3,04 [0,98; 9,41]; p=0,0415, RR=3,00 [0,98; 9,17]; p=0,0534).

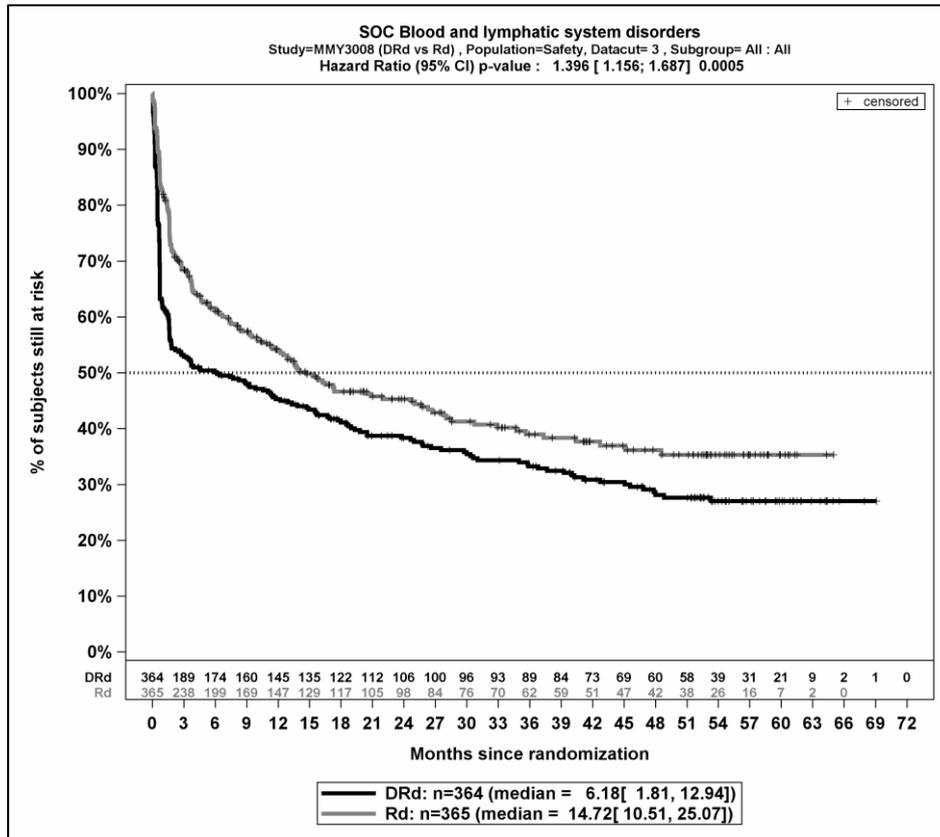
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,59 [1,01; 2,50]; p=0,0412, RR=1,50 [1,01; 2,23]; p=0,0430). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=2,01 [1,08; 3,74]; p=0,0244, RR=1,93 [1,07; 3,46]; p=0,0276).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,18 [1,22; 3,91]; p=0,0076, RR=2,06 [1,20; 3,55]; p=0,0092). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,55 [1,12; 5,82]; p=0,0211, RR=2,51 [1,11; 5,67]; p=0,0270). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,54 [0,30; 0,96]; p=0,0350, RR=0,57 [0,34; 0,97]; p=0,0370). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,51 [0,29; 0,88]; p=0,0161.

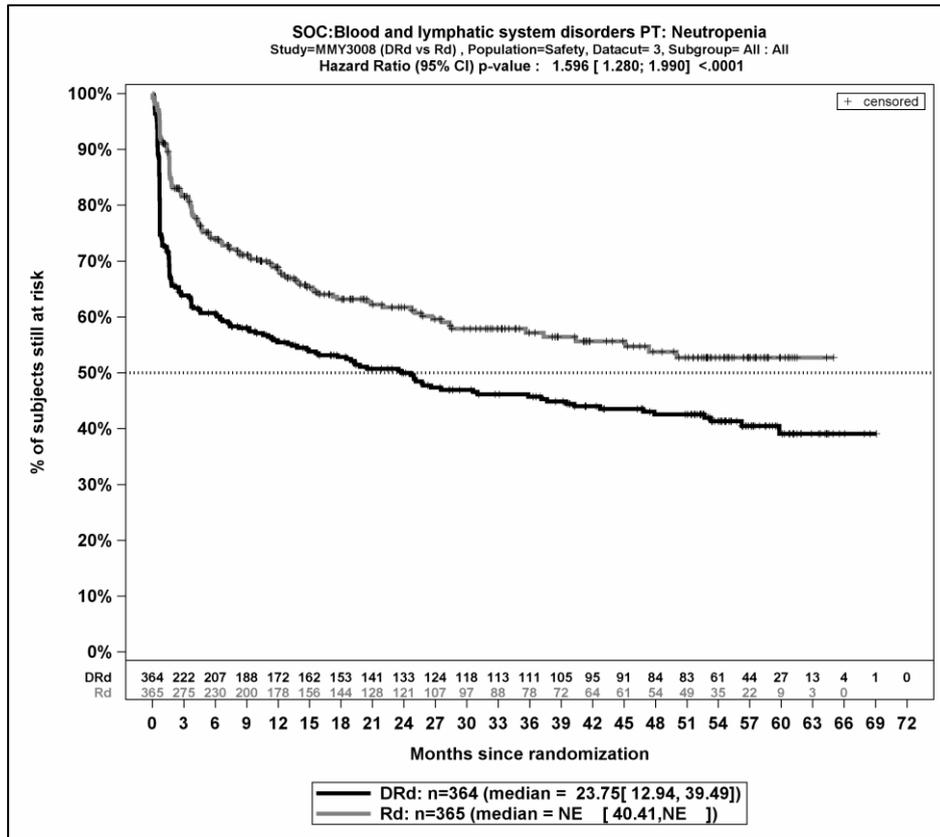
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt in Abbildung 4-69 bis Abbildung 4-74. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* für den 3. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

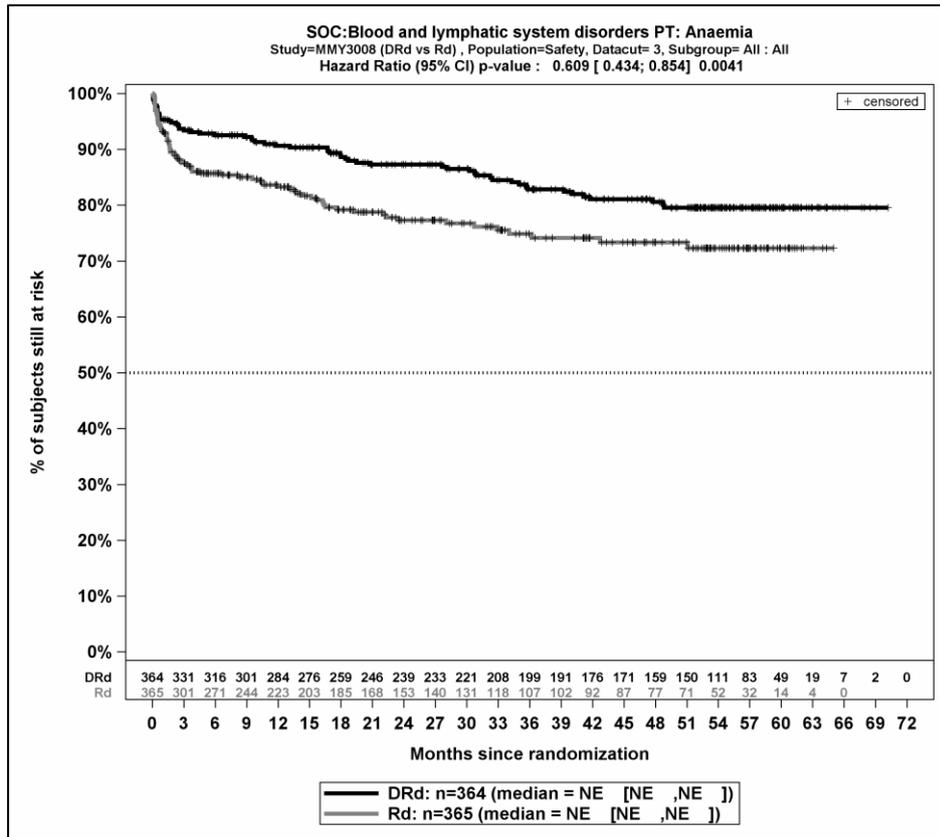
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

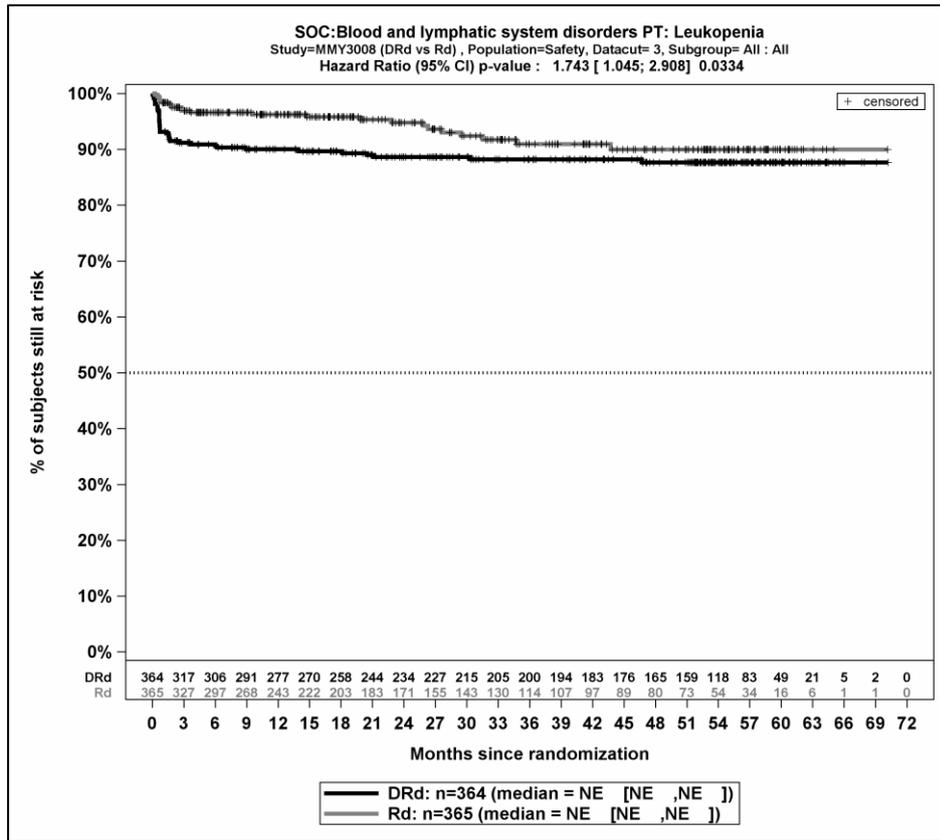
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Neutropenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

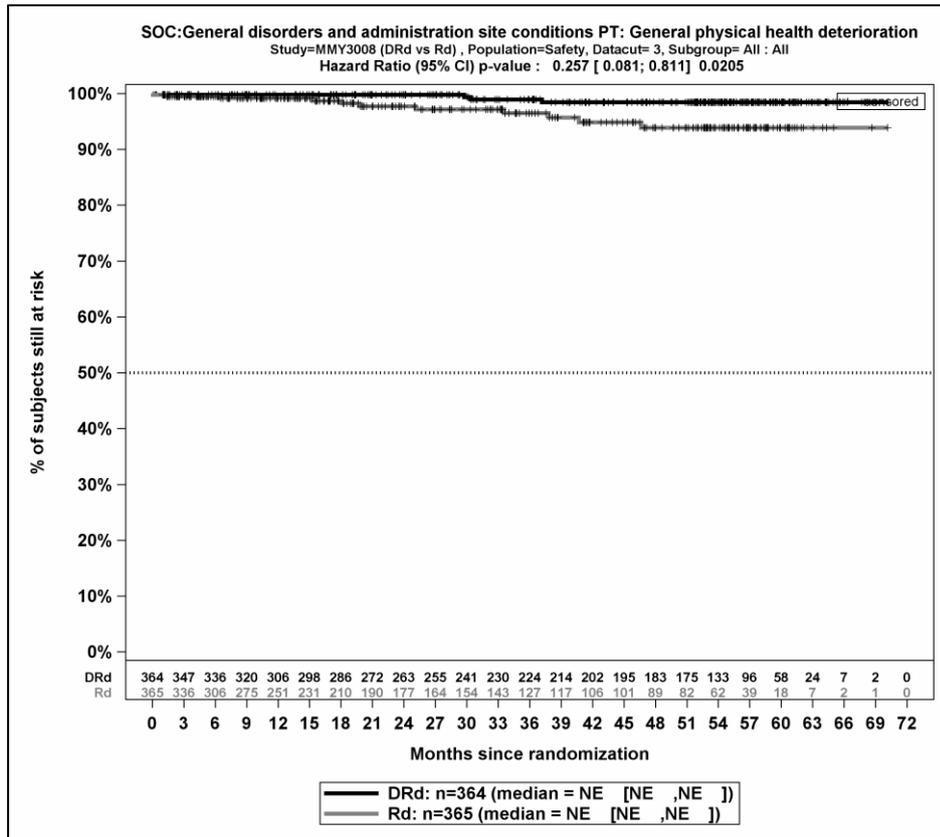
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Anämie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

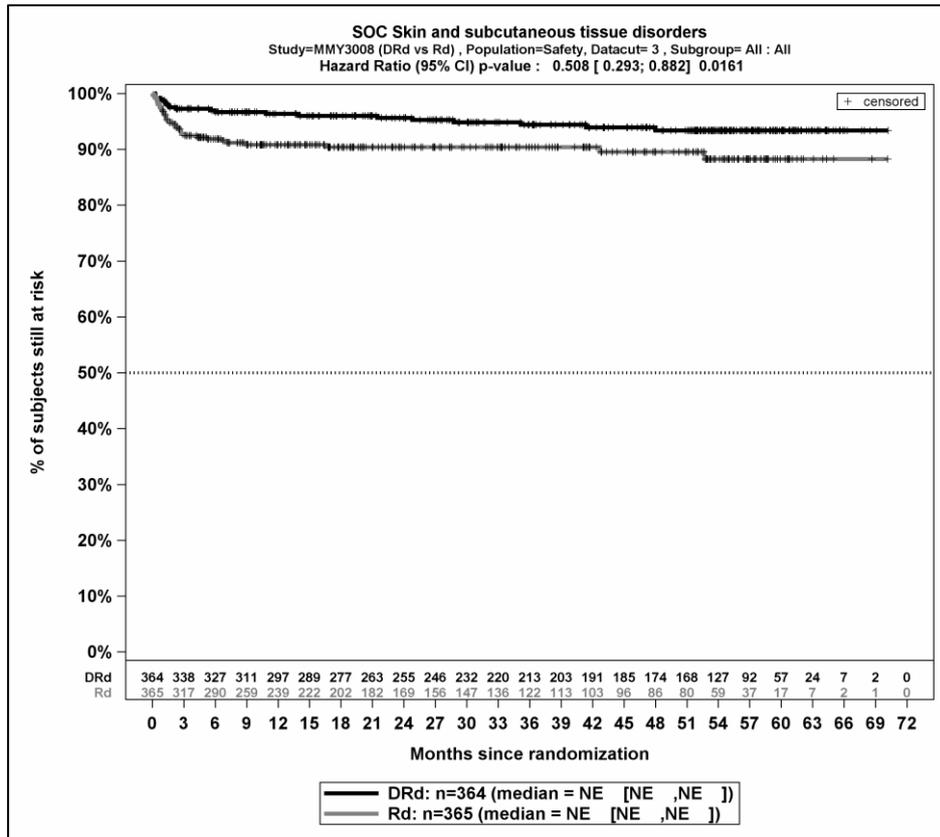
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT *Leukopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt

| <i>Schwerwiegende UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesamtrate | 281/364 (77,2 %) | 12,85 [7,56; 16,46] | 257/365 (70,4 %) | 9,82 [7,62; 12,71] | 1,43 [1,02; 2,00] p=0,0341 | 1,10 [1,01; 1,20] p=0,0356 | 6,80 % [0,50 %; 13,20 %] p=0,0343 | 0,93 [0,79; 1,11] p=0,4342 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 149/364 (40,9 %) | NA [45,60; NA] | 98/365 (26,8 %) | NA [NA; NA] | 1,91 [1,39; 2,61] p<0,0001 | 1,53 [1,24; 1,88] p<0,0001 | 14,10 % [7,40 %; 20,90 %] p<0,0001 | 1,32 [1,02; 1,71] p=0,0355 |
| Pneumonie | 66/364 (18,1 %) | NA [NA; NA] | 39/365 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 1,85 [1,21; 2,83] p=0,0043 | 1,70 [1,17; 2,45] p=0,0050 | 7,40 % [2,40 %; 12,50 %] p=0,0041 | 1,39 [0,93; 2,07] p=0,1107 |
| Grippe | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 2,08 [0,88; 4,93] p=0,0911 | 2,02 [0,88; 4,62] p=0,0976 | 2,20 % [-0,40 %; 4,80 %] p=0,0905 | 1,52 [0,65; 3,56] p=0,3390 |
| Bronchitis | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 2,56 [0,99; 6,62] p=0,0444 | 2,51 [0,99; 6,38] p=0,0531 | 2,50 % [0,10 %; 4,90 %] p=0,0448 | 2,04 [0,79; 5,28] p=0,1411 |
| Infektion der unteren Atemwege | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,92 [0,40; 2,13] p=0,8478 | 0,92 [0,41; 2,06] p=0,8476 | -0,20 % [-2,80 %; 2,30 %] p=0,8475 | 0,77 [0,34; 1,74] p=0,5236 |

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

| <i>Schwerwiegende UE</i> <i>3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Sepsis | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,46; 2,60] p=0,8379 | 1,09 [0,47; 2,56] p=0,8383 | 0,30 % [-2,20 %; 2,70 %] p=0,8382 | 0,84 [0,35; 1,99] p=0,6872 |
| Harnwegsinfektion | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1,45 [0,55; 3,85] p=0,4537 | 1,44 [0,55; 3,78] p=0,4561 | 0,80 % [-1,40 %; 3,00 %] p=0,4524 | 1,21 [0,46; 3,21] p=0,6972 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 54/364 (14,8 %) | NA [NA; NA] | 44/365 (12,1 %) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,83; 1,95] p=0,2681 | 1,23 [0,85; 1,79] p=0,2690 | 2,80 % [-2,10 %; 7,80 %] p=0,2672 | 0,95 [0,63; 1,42] p=0,8005 |
| Diarrhö | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1,59 [0,62; 4,11] p=0,3312 | 1,58 [0,62; 4,02] p=0,3366 | 1,10 % [-1,20 %; 3,40 %] p=0,3339 | 1,30 [0,50; 3,39] p=0,5865 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 53/364 (14,6 %) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8 %) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,83; 1,96] p=0,2709 | 1,23 [0,85; 1,80] p=0,2736 | 2,80 % [-2,20 %; 7,70 %] p=0,2722 | 0,98 [0,65; 1,47] p=0,9101 |
| Rückenschmerzen | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,57 [0,67; 3,68] p=0,2928 | 1,55 [0,68; 3,52] p=0,2958 | 1,40 % [-1,20 %; 3,90 %] p=0,2919 | 1,32 [0,57; 3,07] p=0,5162 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 51/364 (14,0 %) | NA [NA; NA] | 33/365 (9,0 %) | NA [NA; NA] | 1,64 [1,03; 2,61] p=0,0365 | 1,55 [1,02; 2,34] p=0,0379 | 5,00 % [0,30 %; 9,60 %] p=0,0355 | 1,08 [0,69; 1,68] p=0,7439 |

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

| <i>Schwerwiegende UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 47/364 (12,9 %) | NA [NA; NA] | 37/365 (10,1 %) | NA [NA; NA] | 1,31 [0,83; 2,08] p=0,2432 | 1,27 [0,85; 1,90] p=0,2441 | 2,80 % [-1,90 %; 7,40 %] p=0,2428 | 0,93 [0,60; 1,45] p=0,7530 |
| Herzerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 45/364 (12,4 %) | NA [NA; NA] | 47/365 (12,9 %) | NA [NA; NA] | 0,95 [0,61; 1,47] p=0,8219 | 0,96 [0,65; 1,40] p=0,8218 | -0,60 % [-5,40 %; 4,30 %] p=0,8217 | 0,77 [0,51; 1,17] p=0,2163 |
| Vorhofflimmern | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,29; 1,48] p=0,3103 | 0,67 [0,30; 1,47] p=0,3128 | -1,40 % [-4,00 %; 1,30 %] p=0,3080 | 0,50 [0,22; 1,15] p=0,1046 |
| Herzinsuffizienz | 5/364 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,45 [0,15; 1,30] p=0,1281 | 0,46 [0,16; 1,29] p=0,1381 | -1,60 % [-3,80 %; 0,50 %] p=0,1280 | 0,40 [0,14; 1,15] p=0,0881 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 39/364 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 42/365 (11,5 %) | NA [NA; NA] | 0,92 [0,58; 1,46] p=0,7277 | 0,93 [0,62; 1,40] p=0,7285 | -0,80 % [-5,40 %; 3,80 %] p=0,7290 | 0,74 [0,48; 1,16] p=0,1893 |
| Fieber | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,78 [0,84; 3,76] p=0,1264 | 1,74 [0,84; 3,61] p=0,1341 | 2,20 % [-0,70 %; 5,10 %] p=0,1292 | 1,52 [0,72; 3,21] p=0,2681 |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,24 [0,07; 0,86] p=0,0182 | 0,25 [0,07; 0,87] p=0,0297 | -2,50 % [-4,50 %; -0,40 %] p=0,0176 | 0,19 [0,05; 0,69] p=0,0111 |

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

| <i>Schwerwiegende UE</i> <i>3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 39/364 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 32/365 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 1,24 [0,76; 2,01] p=0,3798 | 1,22 [0,78; 1,91] p=0,3843 | 1,90 % [-2,40 %; 6,30 %] p=0,3845 | 1,02 [0,64; 1,65] p=0,9178 |
| Lungenembolie | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,16 [0,56; 2,41] p=0,6926 | 1,15 [0,57; 2,31] p=0,6928 | 0,60 % [-2,30 %; 3,50 %] p=0,6933 | 0,97 [0,47; 2,01] p=0,9339 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 35/364 (9,6 %) | NA [NA; NA] | 26/365 (7,1 %) | NA [NA; NA] | 1,39 [0,82; 2,35] p=0,2213 | 1,35 [0,83; 2,21] p=0,2243 | 2,50 % [-1,50 %; 6,60 %] p=0,2212 | 0,86 [0,52; 1,44] p=0,5726 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 28/364 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 25/365 (6,8 %) | NA [NA; NA] | 1,14 [0,65; 2,00] p=0,6574 | 1,12 [0,67; 1,87] p=0,6565 | 0,80 % [-2,90 %; 4,60 %] p=0,6574 | 0,84 [0,48; 1,46] p=0,5269 |
| Akute Nierenschädigung | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 14/365 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,47; 2,14] p=0,9859 | 1,01 [0,49; 2,07] p=0,9859 | 0,00 % [-2,80 %; 2,80 %] p=0,9859 | 0,78 [0,36; 1,67] p=0,5191 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 22/364 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,55; 1,84] p=0,9996 | 1,00 [0,56; 1,77] p=0,9996 | 0,00 % [-3,50 %; 3,50 %] p=0,9996 | 0,81 [0,44; 1,48] p=0,4942 |

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

| <i>Schwerwiegende UE</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 22/365 (6,0 %) | NA [NA; NA] | 0,91 [0,49; 1,70] p=0,7687 | 0,92 [0,51; 1,64] p=0,7674 | -0,50 % [-3,90 %; 2,90 %] p=0,7676 | 0,74 [0,40; 1,36] p=0,3326 |
| Tiefe Beinvenenthrombose | 6/364 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 0,59 [0,21; 1,65] p=0,3104 | 0,60 [0,22; 1,63] p=0,3150 | -1,10 % [-3,20 %; 1,00 %] p=0,3100 | 0,46 [0,17; 1,29] p=0,1404 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,44; 1,53] p=0,5330 | 0,83 [0,46; 1,50] p=0,5327 | -1,10 % [-4,50 %; 2,30 %] p=0,5317 | 0,70 [0,38; 1,30] p=0,2575 |
| Febrile Neutropenie | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,24 [0,51; 3,07] p=0,6364 | 1,23 [0,52; 2,94] p=0,6358 | 0,60 % [-1,80 %; 2,90 %] p=0,6340 | 1,04 [0,42; 2,55] p=0,9321 |
| Anämie | 6/364 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,48 [0,18; 1,32] p=0,1487 | 0,50 [0,19; 1,31] p=0,1568 | -1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1465 | 0,43 [0,16; 1,14] p=0,0900 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 11/364 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1,38 [0,55; 3,46] p=0,4882 | 1,38 [0,56; 3,41] p=0,4915 | 0,80 % [-1,50 %; 3,10 %] p=0,4885 | 0,98 [0,39; 2,46] p=0,9634 |

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

| <i>Schwerwiegende UE</i> <i>3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 0,18 [0,05; 0,66] p=0,0042 | 0,20 [0,06; 0,68] p=0,0101 | -3,30 % [-5,50 %; -1,10 %] p=0,0037 | 0,19 [0,06; 0,67] p=0,0092 |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE (SOC/PT)* 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).

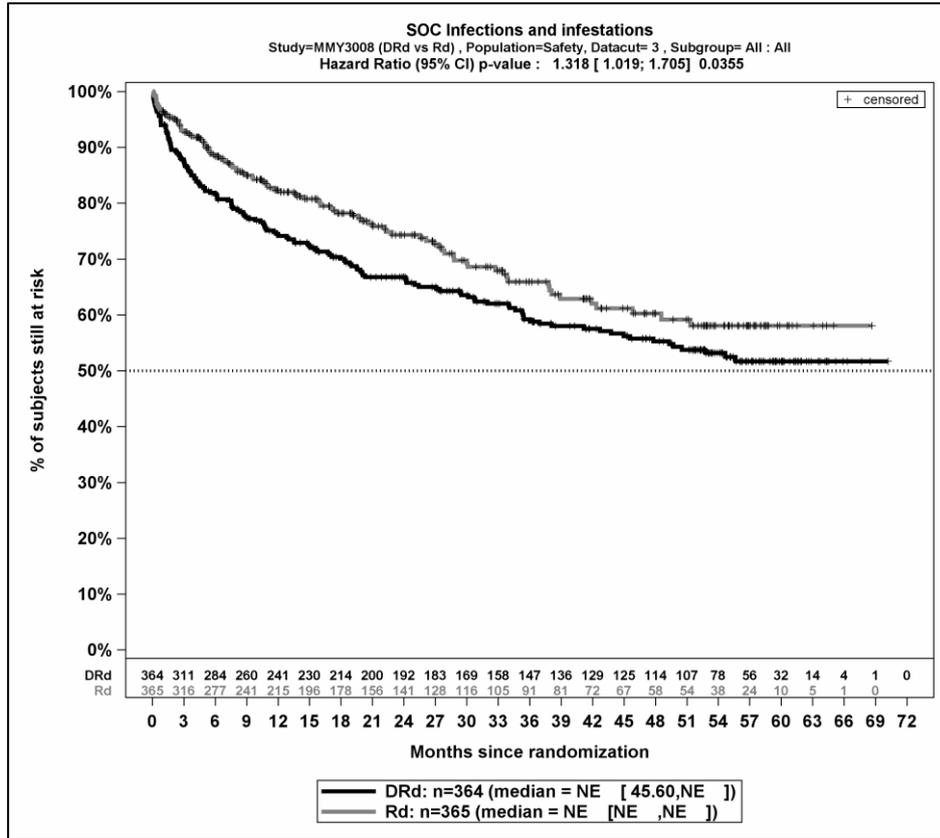
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,91 [1,39; 2,61]; p<0,0001, RR=1,53 [1,24; 1,88]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,32 [1,02; 1,71]; p=0,0355). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,85 [1,21; 2,83]; p=0,0043, RR=1,70 [1,17; 2,45]; p=0,0050), *Bronchitis* (OR=2,56 [0,99; 6,62]; p=0,0444, RR=2,51 [0,99; 6,38]; p=0,0531).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,64 [1,03; 2,61]; p=0,0365, RR=1,55 [1,02; 2,34]; p=0,0379). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (OR=0,24 [0,07; 0,86]; p=0,0182, RR=0,25 [0,07; 0,87]; p=0,0297). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (HR=0,19 [0,05; 0,69]; p=0,0111).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,18 [0,05; 0,66]; p=0,0042, RR=0,20 [0,06; 0,68]; p=0,0101). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,19 [0,06; 0,67]; p=0,0092.

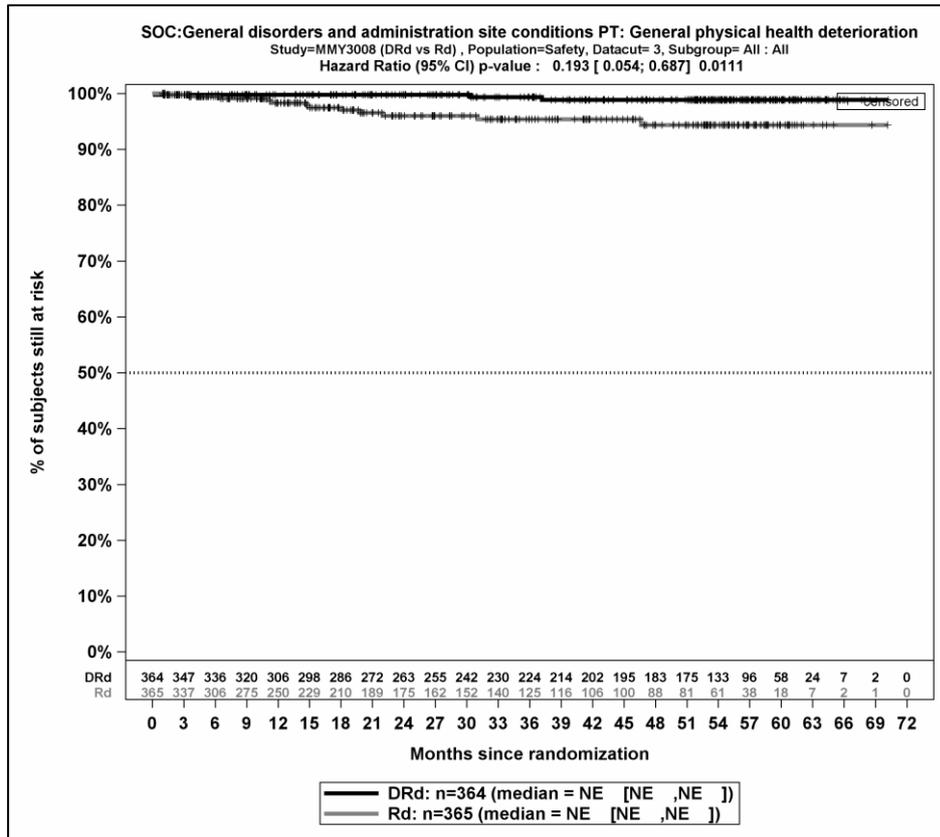
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt in Abbildung 4-136 bis Abbildung 4-138.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

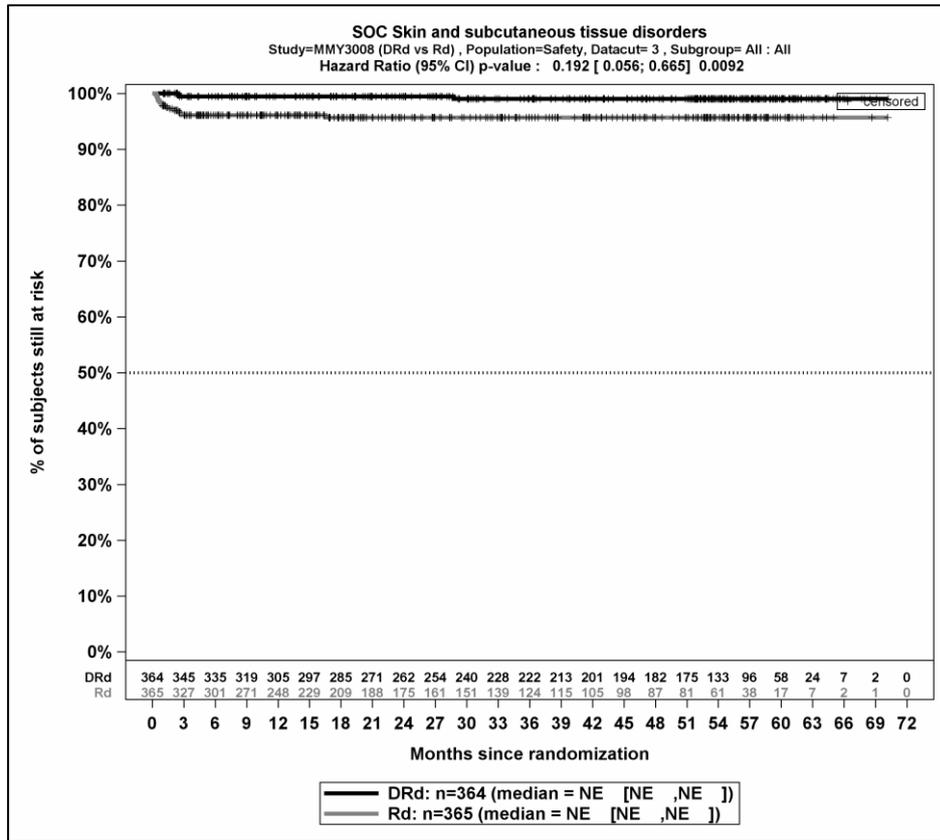
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)Tabelle 4-78: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesamtrate | 46/364 (12,6 %) | NA [NA; NA] | 82/365 (22,5 %) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,34; 0,74] p=0,0005 | 0,56 [0,40; 0,78] p=0,0006 | -9,80 % [-15,30 %; -4,40 %] p=0,0004 | 0,42 [0,29; 0,60] p<0,0001 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1,74 [0,67; 4,49] p=0,2491 | 1,71 [0,68; 4,26] p=0,2539 | 1,40 % [-0,90 %; 3,70 %] p=0,2474 | 1,06 [0,42; 2,73] p=0,8963 |
| Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,99 [0,17; 22,72] p=0,5756 | 1,94 [0,19; 20,14] p=0,5794 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5732 | 1,23 [0,11; 13,59] p=0,8685 |
| Malignes Melanom mit Metastasen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Prostatakarzinom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Rektales Adenokarzinom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Plattenepithelkarzinom der Haut | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Schilddrüsenkrebs | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Akute myeloische Leukämie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Adenokarzinom des Kolons | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Invasives lobuläres Mammakarzinom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Mantelzell-Lymphom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Neuroendokrines Karzinom der Haut | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| kleinzelliges Lungenkarzinom | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Akute Leukämie des B-Vorläuferzelltyps | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9977 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Brustkrebs | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Gastrointestinale Neubildung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Intraduktale proliferative Brustläsion | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9976 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 6/364 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 0,54 [0,20; 1,47] p=0,2192 | 0,54 [0,20; 1,46] p=0,2267 | -1,40 % [-3,60 %; 0,80 %] p=0,2175 | 0,44 [0,16; 1,19] p=0,1039 |
| Ermüdung | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,99 [0,36; 10,90] p=0,4213 | 1,99 [0,36; 11,00] p=0,4311 | 0,50 % [-0,80 %; 1,90 %] p=0,4196 | 1,71 [0,31; 9,39] p=0,5351 |
| Asthenie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,25 [0,03; 2,27] p=0,1866 | 0,25 [0,03; 2,30] p=0,2229 | -0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1843 | 0,21 [0,02; 1,85] p=0,1588 |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0,49 [0,04; 5,51] p=0,5589 | 0,50 [0,05; 5,39] p=0,5658 | -0,30 % [-1,20 %; 0,70 %] p=0,5582 | 0,35 [0,03; 3,95] p=0,3973 |
| Physische Dekonditionierung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Fieber | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Plötzlicher Tod | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9985 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 5/364 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,25; 2,74] p=0,7623 | 0,83 [0,25; 2,74] p=0,7634 | -0,30 % [-2,00 %; 1,50 %] p=0,7624 | 0,62 [0,19; 2,04] p=0,4286 |
| Pneumonie | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2,05 [0,18; 23,01] p=0,5571 | 2,05 [0,18; 23,58] p=0,5655 | 0,30 % [-0,60 %; 1,20 %] p=0,5543 | 1,55 [0,14; 17,60] p=0,7230 |
| COVID-19 | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Zytomegalievirus-Infektion | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Neutropenische Sepsis | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Abdominalsepsis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Erysipel | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Grippe | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Sepsis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,50 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1569 | NA [NA; NA] p=0,9977 |
| Herzerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 1,03 [0,25; 4,17] p=0,9713 | 1,03 [0,26; 4,03] p=0,9711 | 0,00 % [-1,50 %; 1,50 %] p=0,9711 | 0,88 [0,22; 3,52] p=0,8514 |
| Vorhofflimmern | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,03 [0,06; 16,90] p=0,9818 | 1,03 [0,06; 17,28] p=0,9818 | 0,00 % [-0,70 %; 0,80 %] p=0,9817 | 0,70 [0,04; 11,14] p=0,7980 |
| Herzstillstand | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Stauungsinsuffizienz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Herz- und Atemstillstand | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Akutes Koronarsyndrom | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Myokardinfarkt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Tachykardie ventrikulär | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9984 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 % [-0,10 %; 1,80 %] p=0,0791 | NA [NA; NA] NA |
| Rückenschmerzen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Leistenschmerzen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Muskelspasmen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,25 [0,07; 0,88] p=0,0189 | 0,25 [0,07; 0,88] p=0,0305 | -2,50 % [-4,60 %; -0,40 %] p=0,0190 | 0,20 [0,06; 0,71] p=0,0128 |
| Apoplektischer Insult | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,02 [0,07; 15,79] p=0,9905 | 1,02 [0,07; 15,34] p=0,9905 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9906 | 0,80 [0,05; 12,79] p=0,8732 |
| Demenz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Entmarkung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Ischämischer Schlaganfall | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1533 | NA [NA; NA] p=0,9964 |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Parkinsonismus | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Stenose der Arteria carotis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9976 |
| Hirnfarkt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,50 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1564 | NA [NA; NA] p=0,9977 |
| Demenz vom Alzheimertyp | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Extrapyramidale Erkrankung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Intrakranielle Blutung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Ischämischer Zerebralinfarkt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,19; 4,92] p=0,9743 | 0,97 [0,20; 4,76] p=0,9742 | 0,00 % [-1,30 %; 1,30 %] p=0,9742 | 0,83 [0,17; 4,13] p=0,8191 |
| Verwirrtheitszustand | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,06; 15,62] p=0,9809 | 0,97 [0,06; 15,77] p=0,9809 | 0,00 % [-0,80 %; 0,70 %] p=0,9808 | 0,68 [0,04; 10,86] p=0,7830 |
| Delirium | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Psychose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Depression | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1536 | NA [NA; NA] p=0,9964 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,09; 2,70] p=0,4076 | 0,50 [0,09; 2,71] p=0,4193 | -0,60 % [-1,90 %; 0,80 %] p=0,4101 | 0,40 [0,07; 2,20] p=0,2938 |
| Thrombozytopenie | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,14; 7,00] p=0,9924 | 0,99 [0,14; 6,97] p=0,9924 | 0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9924 | 0,77 [0,11; 5,47] p=0,7920 |
| Anämie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Neutropenie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1590 | NA [NA; NA] NA |
| Blutungen an der Stelle einer arteriovenösen Fistel | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Wirbelsäulen-kompressionsfraktur | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2,01 [0,18; 22,36] p=0,5647 | 2,01 [0,18; 22,58] p=0,5725 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5631 | 1,41 [0,13; 15,60] p=0,7777 |
| Chronische Nierenerkrankung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,06; 16,27] p=0,9943 | 1,01 [0,06; 16,38] p=0,9943 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9943 | 0,74 [0,05; 11,81] p=0,8305 |
| Nierenversagen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,08 [0,01; 0,63] p=0,0022 | 0,08 [0,01; 0,64] p=0,0172 | -3,00 % [-4,90 %; -1,10 %] p=0,0020 | 0,05 [0,01; 0,41] p=0,0048 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Aszites | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Abdominalschmerz | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9986 |
| Kolitis ischämisch | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9985 |
| Diarrhö | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,60 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0135 | NA [NA; NA] p=0,9961 |
| Divertikelperforation | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Intestinale Ischaemie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9985 |
| Pankreatitis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Erbrechen | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9977 |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Amyloidose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,26 [0,03; 2,27] p=0,1845 | 0,26 [0,03; 2,25] p=0,2209 | -0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1862 | 0,24 [0,03; 2,19] p=0,2078 |
| Dyspnoe | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,03 [0,07; 16,13] p=0,9834 | 1,03 [0,07; 15,80] p=0,9834 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9835 | 0,97 [0,06; 15,54] p=0,9825 |
| Lungenembolie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0828 | NA [NA; NA] p=0,9956 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 0,07 [0,01; 0,57] p=0,0013 | 0,08 [0,01; 0,59] p=0,0137 | -3,30 % [-5,20 %; -1,30 %] p=0,0011 | 0,07 [0,01; 0,55] p=0,0113 |
| Toxischer Hautausschlag | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,06; 15,73] p=0,9946 | 0,99 [0,06; 15,63] p=0,9946 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9946 | 0,68 [0,04; 11,35] p=0,7900 |
| Dermatose, akute febrile neutrophile | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3331 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Dermatitis exfoliativa generalisiert | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0813 | NA [NA; NA] p=0,9956 |
| Ausschlag | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0811 | NA [NA; NA] p=0,9956 |
| Makulöser Ausschlag | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Ausschlag makulo-papulös | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Stevens-Johnson-Syndrom | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Urtikaria | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Untersuchungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Gewicht erniedrigt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Hypokalzämie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0820 | NA [NA; NA] p=0,9972 |
| Tiefe Beinvenenthrombose | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0820 | NA [NA; NA] p=0,9972 |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* sind die zum Abbruch führenden primären SOC und die jeweiligen PT der Tabelle 4-78 zu entnehmen.

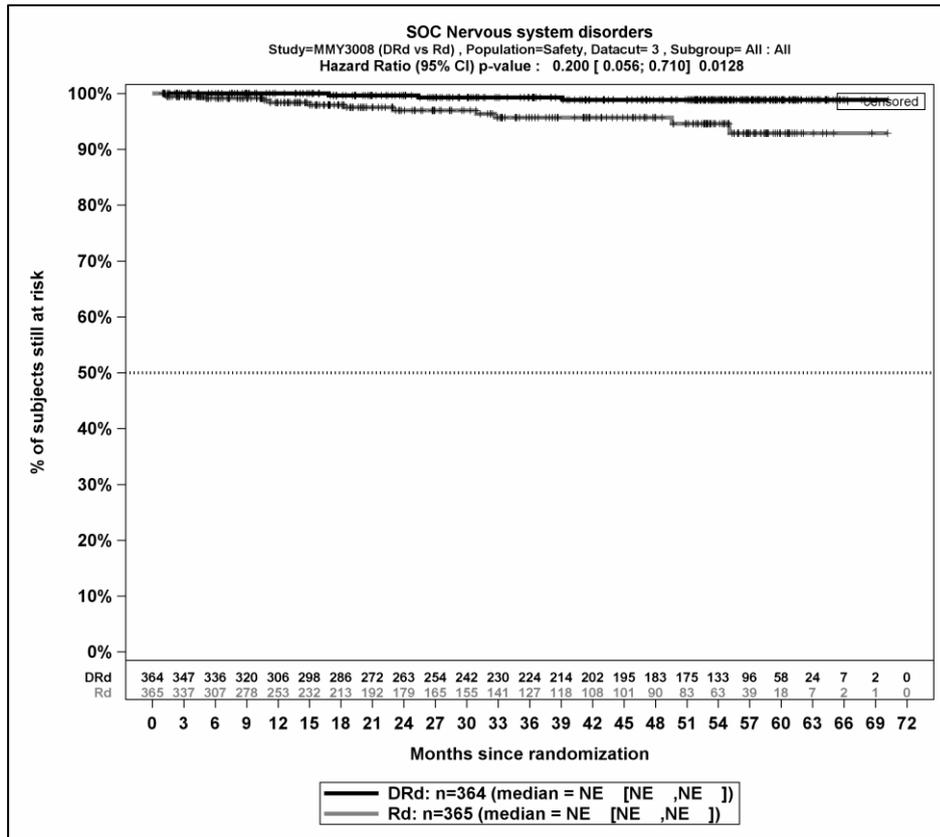
Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,25 [0,07; 0,88]; p=0,0189, RR=0,25 [0,07; 0,88]; p=0,0305). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,20 [0,06; 0,71]; p=0,0128.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,08 [0,01; 0,63]; p=0,0022, RR=0,08 [0,01; 0,64]; p=0,0172). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,05 [0,01; 0,41]; p=0,0048.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,07 [0,01; 0,57]; p=0,0013, RR=0,08 [0,01; 0,59]; p=0,0137). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,07 [0,01; 0,55]; p=0,0113.

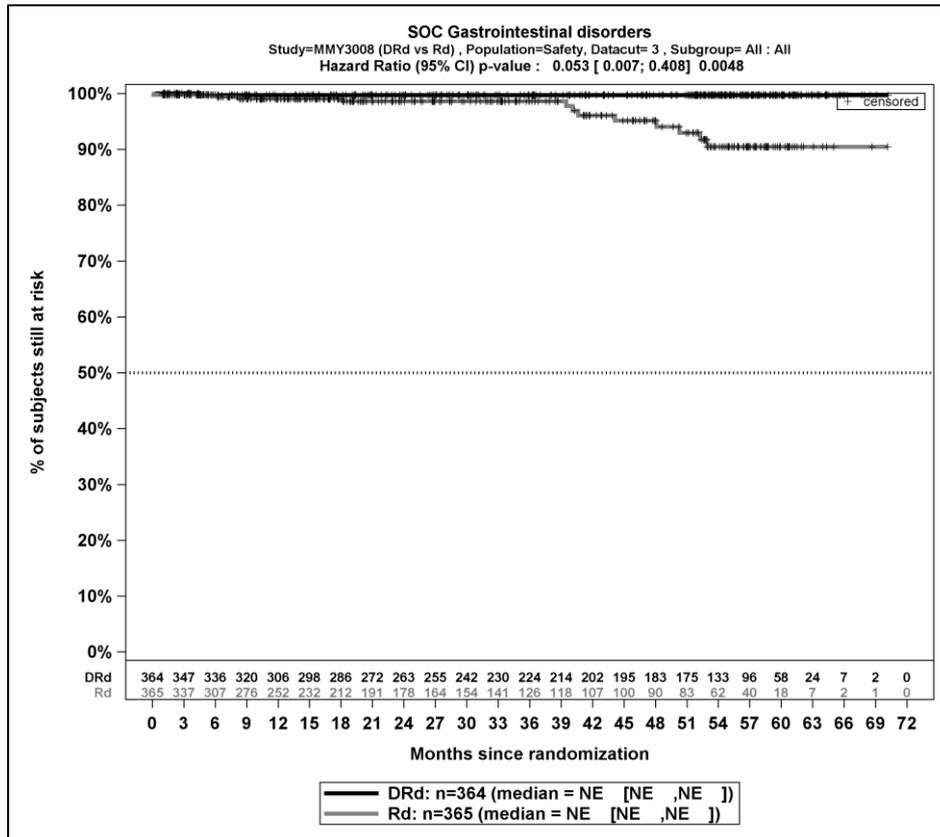
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt in Abbildung 4-78 bis Abbildung 4-80.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

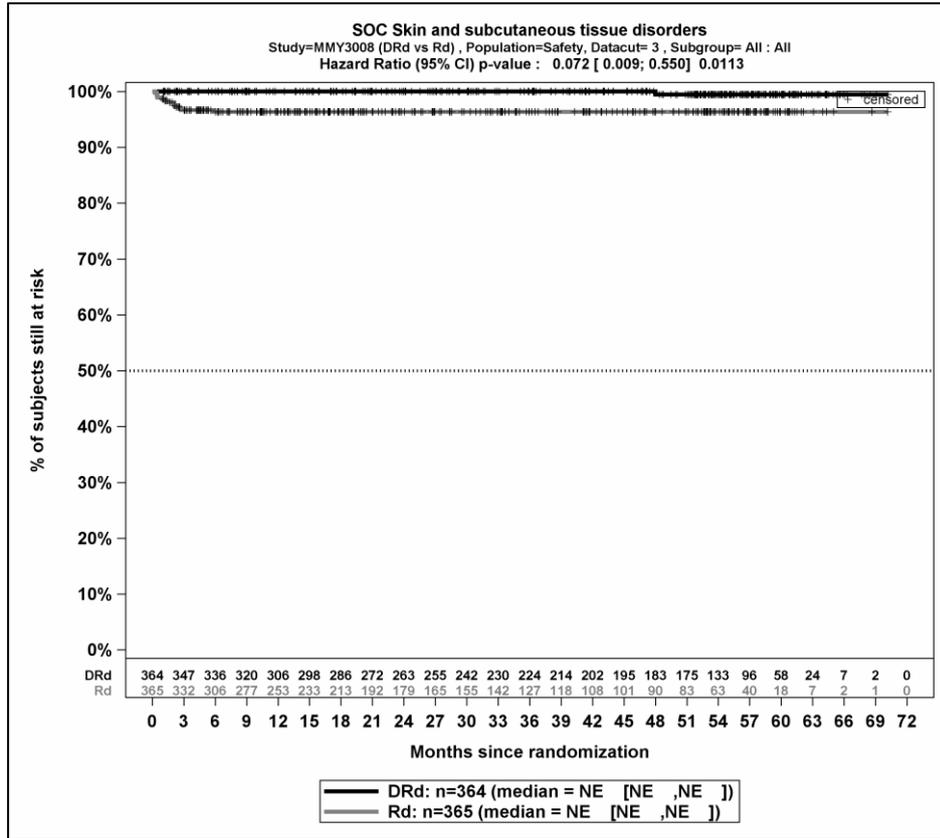
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)Tabelle 4-79: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. Datenschnitt

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesamtrate | 176/364 (48,4 %) | 40,44 [32,46; 48,16] | 131/365 (35,9 %) | 48,10 [37,88; NA] | 1,68 [1,25; 2,27] p=0,0006 | 1,35 [1,13; 1,60] p=0,0007 | 12,40 % [5,40 %; 19,50 %] p=0,0006 | 1,18 [0,94; 1,48] p=0,1621 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 33/364 (9,1 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 2,31 [1,23; 4,32] p=0,0076 | 2,20 [1,21; 4,00] p=0,0096 | 4,90 % [1,30 %; 8,50 %] p=0,0072 | 1,85 [1,00; 3,41] p=0,0494 |
| Ermüdung | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 3,27 [1,07; 10,00] p=0,0290 | 3,22 [1,05; 9,88] p=0,0404 | 2,40 % [0,30 %; 4,60 %] p=0,0287 | 2,73 [0,89; 8,38] p=0,0801 |
| Asthenie | 8/364 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,04 [0,61; 6,86] p=0,2414 | 2,02 [0,61; 6,74] p=0,2517 | 1,10 % [-0,70 %; 2,90 %] p=0,2397 | 1,53 [0,46; 5,11] p=0,4869 |
| Ödem peripher | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 2,36 [0,61; 9,15] p=0,2030 | 2,35 [0,60; 9,14] p=0,2179 | 1,10 % [-0,60 %; 2,80 %] p=0,2021 | 2,04 [0,53; 7,92] p=0,3009 |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,11; 4,05] p=0,6569 | 0,67 [0,11; 3,99] p=0,6579 | -0,30 % [-1,50 %; 0,90 %] p=0,6547 | 0,50 [0,08; 3,03] p=0,4513 |
| Unwohlsein | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1564 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesichtsödem | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Fieber | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,02 [0,07; 15,87] p=0,9888 | 1,02 [0,07; 15,45] p=0,9888 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9889 | 0,85 [0,05; 13,66] p=0,9076 |
| Physische Dekonditionierung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 31/364 (8,5 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 2,19 [1,16; 4,16] p=0,0141 | 2,08 [1,14; 3,78] p=0,0168 | 4,40 % [0,90 %; 7,90 %] p=0,0136 | 1,65 [0,89; 3,06] p=0,1138 |
| Diarrhö | 20/364 (5,5 %) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 2,62 [1,13; 6,05] p=0,0207 | 2,50 [1,12; 5,60] p=0,0257 | 3,30 % [0,50 %; 6,00 %] p=0,0198 | 1,91 [0,84; 4,36] p=0,1234 |
| Obstipation | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,10 % [0,00 %; 2,20 %] p=0,0442 | NA [NA; NA] NA |
| Schmerzen Oberbauch | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 % [-0,10 %; 1,80 %] p=0,0817 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Divertikelperforation | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,02 [0,06; 16,84] p=0,9889 | 1,02 [0,06; 17,37] p=0,9889 | 0,00 % [-0,70 %; 0,80 %] p=0,9888 | 1,02 [0,06; 16,32] p=0,9889 |
| Magengeschwür | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,02 [0,06; 16,77] p=0,9888 | 1,02 [0,06; 17,23] p=0,9888 | 0,00 % [-0,70 %; 0,80 %] p=0,9887 | 0,77 [0,05; 12,76] p=0,8551 |
| Gastrointestinalblutung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Gastrointestinale Toxizität | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Übelkeit | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Ösophagitis | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Erbrechen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,06; 15,73] p=0,9946 | 0,99 [0,06; 15,63] p=0,9946 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9946 | 0,66 [0,04; 10,84] p=0,7686 |
| Bauch aufgetrieben | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000 | 1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=1,0000 | 0,84 [0,05; 13,53] p=0,9032 |
| Abdominalschmerz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Analfissur | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Aszites | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Kolitis ischämisch | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,06; 16,22] p=0,9997 | 1,00 [0,06; 16,44] p=0,9997 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9997 | 0,67 [0,04; 10,97] p=0,7791 |
| Loser Zahn | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Pankreatitis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Analfistel | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 28/364 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 1,59 [0,86; 2,94] p=0,1330 | 1,55 [0,87; 2,74] p=0,1349 | 2,70 % [-0,80 %; 6,20 %] p=0,1310 | 1,21 [0,67; 2,19] p=0,5344 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,90 % [0,50 %; 3,30 %] p=0,0077 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2,97 [0,31; 28,26] p=0,3186 | 2,97 [0,31; 28,26] p=0,3433 | 0,50 % [-0,50 %; 1,60 %] p=0,3197 | 2,13 [0,22; 20,55] p=0,5129 |
| Tremor | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 % [-0,10 %; 1,70 %] p=0,0827 | NA [NA; NA] NA |
| Schwindelgefühl | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1564 | NA [NA; NA] NA |
| Ischämischer Schlaganfall | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,14; 6,91] p=0,9767 | 0,97 [0,14; 6,93] p=0,9767 | 0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9767 | 0,77 [0,11; 5,51] p=0,7963 |
| Parästhesie | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,60 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1554 | NA [NA; NA] NA |
| Apoplektischer Insult | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0,98 [0,14; 6,92] p=0,9872 | 0,98 [0,14; 6,84] p=0,9872 | 0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9873 | 0,84 [0,12; 6,00] p=0,8646 |
| Kognitive Störung | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2,04 [0,19; 22,12] p=0,5472 | 2,04 [0,19; 21,96] p=0,5556 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5500 | 1,31 [0,12; 14,78] p=0,8288 |
| Hypersomnie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Motorische Funktionsstörung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Neuralgie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Periphere motorische Neuropathie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Polyneuropathie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Ischialgie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Transitorische ischämische Attacke | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,98 [0,06; 15,67] p=0,9875 | 0,98 [0,06; 15,70] p=0,9875 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9875 | 0,69 [0,04; 11,47] p=0,7971 |
| Hirnatrophie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Demenz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Entmarkung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Extrapyramidale Erkrankung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Intrakranielle Blutung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Kopfschmerz | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Ischämischer Zerebralinfarkt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Gleichgewichtsstörung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Parkinsonismus | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Krampfanfall | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Lähmung des VI. Hirnnervs | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Stenose der Arteria carotis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9976 |
| Hirnininfarkt | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,50 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1564 | NA [NA; NA] p=0,9977 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Demenz vom Alzheimerstyp | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 28/364 (7,7 %) | NA [NA; NA] | 25/365 (6,8 %) | NA [NA; NA] | 1,13 [0,64; 1,98] p=0,6701 | 1,12 [0,67; 1,88] p=0,6695 | 0,80 % [-2,90 %; 4,60 %] p=0,6689 | 0,81 [0,47; 1,39] p=0,4437 |
| Schlaflosigkeit | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 9/365 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 1,47 [0,62; 3,47] p=0,3836 | 1,45 [0,63; 3,35] p=0,3863 | 1,10 % [-1,40 %; 3,60 %] p=0,3828 | 1,05 [0,45; 2,48] p=0,9038 |
| Agitiertheit | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 % [-0,10 %; 1,80 %] p=0,0805 | NA [NA; NA] NA |
| Angst | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,48 [0,25; 8,87] p=0,6652 | 1,48 [0,25; 8,89] p=0,6680 | 0,30 % [-0,90 %; 1,50 %] p=0,6655 | 1,21 [0,20; 7,32] p=0,8376 |
| Verwirrheitszustand | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,16; 3,35] p=0,6976 | 0,74 [0,17; 3,33] p=0,6983 | -0,30 % [-1,70 %; 1,10 %] p=0,6963 | 0,48 [0,10; 2,18] p=0,3412 |
| Depression | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0,65 [0,11; 3,94] p=0,6392 | 0,65 [0,11; 3,91] p=0,6412 | -0,30 % [-1,50 %; 0,90 %] p=0,6384 | 0,55 [0,09; 3,35] p=0,5179 |
| Reizbarkeit | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,11; 3,97] p=0,6508 | 0,66 [0,11; 3,96] p=0,6531 | -0,30 % [-1,50 %; 0,90 %] p=0,6509 | 0,48 [0,08; 2,88] p=0,4185 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Stimmungsänderung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Stimmungsschwankungen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Psychose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Affekterkrankung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Ärger | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Delirium | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Gemütszustand verändert | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,50 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1628 | NA [NA; NA] p=0,9978 |
| Persönlichkeitsveränderung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Unruhe | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Schlafstörung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 16/364 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 5,40 [1,58; 18,50] p=0,0026 | 5,32 [1,56; 18,11] p=0,0075 | 3,60 % [1,30 %; 5,90 %] p=0,0025 | 3,80 [1,10; 13,11] p=0,0343 |
| Muskelspasmen | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,10 % [0,00 %; 2,20 %] p=0,0442 | NA [NA; NA] NA |
| Muskuläre Schwäche | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,96 [0,36; 10,68] p=0,4267 | 1,96 [0,36; 10,66] p=0,4360 | 0,50 % [-0,80 %; 1,80 %] p=0,4269 | 1,32 [0,24; 7,21] p=0,7518 |
| Osteoporose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Schmerz in einer Extremität | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Arthralgie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Rückenschmerzen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Leistenschmerzen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,06; 16,26] p=0,9943 | 1,01 [0,06; 16,38] p=0,9943 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9943 | 0,79 [0,05; 12,68] p=0,8678 |
| Nackenschmerzen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Osteolyse | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Osteonekrose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 3,66 [1,18; 11,38] p=0,0172 | 3,47 [1,16; 10,35] p=0,0257 | 2,70 % [0,50 %; 5,00 %] p=0,0165 | 2,59 [0,85; 7,92] p=0,0939 |
| Neutropenie | 8/364 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 8,07 [1,01; 64,28] p=0,0192 | 8,07 [1,00; 65,30] p=0,0503 | 1,90 % [0,30 %; 3,50 %] p=0,0187 | 5,50 [0,68; 44,17] p=0,1089 |
| Anämie | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 3,98 [0,44; 35,94] p=0,1845 | 3,93 [0,44; 34,81] p=0,2190 | 0,80 % [-0,40 %; 2,00 %] p=0,1825 | 3,23 [0,36; 29,09] p=0,2955 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Thrombozytopenie | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,99 [0,36; 10,99] p=0,4216 | 1,97 [0,37; 10,61] p=0,4298 | 0,50 % [-0,80 %; 1,80 %] p=0,4205 | 1,37 [0,25; 7,55] p=0,7161 |
| Febrile Neutropenie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0 %) | NA [NA; NA] | 1,28 [0,58; 2,84] p=0,5396 | 1,27 [0,58; 2,78] p=0,5411 | 0,80 % [-1,80 %; 3,50 %] p=0,5406 | 1,03 [0,47; 2,28] p=0,9405 |
| Hyperglykämie | 6/364 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,32; 3,11] p=0,9953 | 1,00 [0,33; 3,09] p=0,9953 | 0,00 % [-1,90 %; 1,90 %] p=0,9953 | 0,81 [0,26; 2,52] p=0,7173 |
| Appetit vermindert | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 3,00 [0,32; 28,15] p=0,3096 | 3,00 [0,32; 28,22] p=0,3359 | 0,60 % [-0,50 %; 1,60 %] p=0,3138 | 2,53 [0,26; 24,74] p=0,4252 |
| Diabetes mellitus ungenügend eingestellt | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,14; 7,19] p=0,9990 | 1,00 [0,14; 7,11] p=0,9990 | 0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9990 | 0,92 [0,13; 6,54] p=0,9329 |
| Steroid-Diabetes | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Kohlehydratintoleranz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Dehydration | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Diabetes mellitus | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Hypokaliämie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Hypokalzämie | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Natriumretention | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 13/364 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 7/365 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1,89 [0,74; 4,82] p=0,1755 | 1,85 [0,75; 4,56] p=0,1822 | 1,60 % [-0,70 %; 4,00 %] p=0,1743 | 1,17 [0,46; 2,95] p=0,7424 |
| Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,99 [0,17; 22,72] p=0,5756 | 1,94 [0,19; 20,14] p=0,5794 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5732 | 1,23 [0,11; 13,59] p=0,8685 |
| Mantelzell-Lymphom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|---|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Malignes Melanom mit Metastasen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Prostatakarzinom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Rektales Adenokarzinom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Plattenepithelkarzinom der Haut | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Schilddrüsenkrebs | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Akute myeloische Leukämie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Adenokarzinom des Kolons | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Bowen Krankheit | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | Patienten mit Ereignis n/N (%)^a | Median [95 %-KI] (Monate)^b | OR [95 %-KI] p-Wert^c | RR [95 %-KI] p-Wert^c | RD [95 %-KI] p-Wert^c | HR [95 %-KI] p-Wert^d |
| Invasives lobuläres Mammakarzinom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Neuroendokrines Karzinom der Haut | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| kleinzelliges Lungenkarzinom | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Akute Leukämie des B-Vorläuferzelltyps | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9977 |
| Brustkrebs | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Gastrointestinale Neubildung | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Intraduktale proliferative Brustläsion | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9976 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,42; 2,06] p=0,8548 | 0,93 [0,43; 2,01] p=0,8546 | -0,20 % [-2,90 %; 2,40 %] p=0,8547 | 0,70 [0,32; 1,54] p=0,3752 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Pneumonie | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,14; 2,54] p=0,4857 | 0,61 [0,15; 2,51] p=0,4904 | -0,50 % [-2,10 %; 1,00 %] p=0,4862 | 0,44 [0,10; 1,86] p=0,2650 |
| Bronchitis | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,97 [0,18; 21,61] p=0,5724 | 1,97 [0,18; 21,47] p=0,5796 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5725 | 1,15 [0,10; 12,74] p=0,9080 |
| Erysipel | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,99 [0,18; 21,73] p=0,5635 | 1,99 [0,18; 21,58] p=0,5711 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5647 | 1,53 [0,14; 16,95] p=0,7265 |
| Sepsis | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0,52 [0,05; 5,67] p=0,5803 | 0,52 [0,05; 5,54] p=0,5870 | -0,30 % [-1,20 %; 0,70 %] p=0,5815 | 0,45 [0,04; 4,93] p=0,5093 |
| Bakterielle Harnwegsinfektion | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Zytomegalievirus-Infektion | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Neutropenische Sepsis | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Pneumocystis jirovecii-Infektion | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Harnwegsinfektion | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Abdominalsepsis | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Grippe | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Neutropenische Infektion | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,29; 1,49] p=0,3203 | 0,67 [0,30; 1,48] p=0,3217 | -1,30 % [-4,00 %; 1,30 %] p=0,3170 | 0,57 [0,25; 1,28] p=0,1727 |
| Ausschlag | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1,33 [0,30; 5,93] p=0,7074 | 1,33 [0,30; 5,92] p=0,7083 | 0,30 % [-1,20 %; 1,70 %] p=0,7078 | 1,24 [0,28; 5,56] p=0,7787 |
| Hautatrophie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Hautfragilität | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Toxischer Hautausschlag | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,06; 15,73] p=0,9946 | 0,99 [0,06; 15,63] p=0,9946 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9946 | 0,68 [0,04; 11,35] p=0,7900 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Keratosis actinica | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Angioödem | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Neutrophile Dermatose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Makulöser Ausschlag | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Ausschlag makulo-papulös | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Hautulkus | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9985 |
| Stevens-Johnson-Syndrom | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Urtikaria | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Dermatose, akute febrile neutrophile | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3331 | NA [NA; NA] p=0,9984 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Dermatitis exfoliativa generalisiert | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Medikamentenausschlag | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0813 | NA [NA; NA] p=0,9956 |
| Nächtliche Schweißausbrüche | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 10/364 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 2,05 [0,69; 6,05] p=0,1849 | 2,02 [0,70; 5,82] p=0,1928 | 1,40 % [-0,70 %; 3,50 %] p=0,1842 | 1,59 [0,54; 4,70] p=0,3982 |
| Tiefe Beinvenenthrombose | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,75 [0,17; 3,35] p=0,7025 | 0,75 [0,17; 3,34] p=0,7032 | -0,30 % [-1,70 %; 1,10 %] p=0,7017 | 0,60 [0,13; 2,72] p=0,5072 |
| Hitzegefühl | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1574 | NA [NA; NA] NA |
| Hypertonie | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,60 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1534 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| periphere arterielle Verschlusskrankheit | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,06; 16,04] p=0,9943 | 1,01 [0,06; 15,93] p=0,9943 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9943 | 0,81 [0,05; 13,10] p=0,8831 |
| periphere Ischämie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Schlechter venöser Zugang | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3013 | NA [NA; NA] NA |
| Herzerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 8/364 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 1,64 [0,53; 5,10] p=0,3878 | 1,63 [0,53; 4,96] p=0,3919 | 0,80 % [-1,10 %; 2,80 %] p=0,3856 | 1,33 [0,43; 4,10] p=0,6174 |
| Vorhofflimmern | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 3,06 [0,31; 30,43] p=0,3176 | 3,06 [0,30; 30,98] p=0,3426 | 0,50 % [-0,50 %; 1,60 %] p=0,3132 | 2,31 [0,24; 22,29] p=0,4690 |
| Akutes Koronarsyndrom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,98 [0,06; 15,60] p=0,9875 | 0,98 [0,06; 15,57] p=0,9875 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9875 | 0,59 [0,04; 9,80] p=0,7108 |
| Herzstillstand | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| Herzinsuffizienz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Stauungsinsuffizienz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Herz- und Atemstillstand | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Myokardinfarkt | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,06; 15,94] p=0,9946 | 0,99 [0,06; 16,05] p=0,9946 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9946 | 0,96 [0,06; 15,33] p=0,9760 |
| Tachykardie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Tachykardie ventrikulär | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Vorhofflattern | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 8/364 (2,2 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2,09 [0,61; 7,13] p=0,2292 | 2,03 [0,63; 6,57] p=0,2371 | 1,10 % [-0,70 %; 3,00 %] p=0,2279 | 1,88 [0,56; 6,25] p=0,3038 |
| Dyspnoe | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 3,19 [0,32; 32,00] p=0,3035 | 3,03 [0,33; 27,65] p=0,3259 | 0,60 % [-0,50 %; 1,60 %] p=0,3027 | 2,95 [0,31; 28,41] p=0,3484 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Lungenembolie | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,11; 4,11] p=0,6731 | 0,69 [0,12; 3,99] p=0,6743 | -0,30 % [-1,50 %; 0,90 %] p=0,6731 | 0,57 [0,10; 3,45] p=0,5426 |
| Chronische respiratorische Insuffizienz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Schluckauf | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Lungenthrombose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 1,78 [0,51; 6,17] p=0,3578 | 1,76 [0,52; 5,94] p=0,3629 | 0,80 % [-0,90 %; 2,60 %] p=0,3561 | 1,41 [0,41; 4,83] p=0,5844 |
| Chronische Nierenerkrankung | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,51 [0,25; 9,00] p=0,6460 | 1,51 [0,26; 8,96] p=0,6484 | 0,30 % [-0,90 %; 1,50 %] p=0,6471 | 1,19 [0,20; 7,11] p=0,8512 |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,60 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1544 | NA [NA; NA] NA |
| Akute Nierenschädigung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,06 [0,06; 17,71] p=0,9666 | 1,06 [0,07; 16,27] p=0,9663 | 0,00 % [-0,70 %; 0,80 %] p=0,9663 | 0,82 [0,05; 13,54] p=0,8914 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Proteinurie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Nierenversagen | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,06; 16,14] p=0,9856 | 0,97 [0,06; 15,05] p=0,9855 | 0,00 % [-0,80 %; 0,70 %] p=0,9855 | 0,66 [0,04; 10,49] p=0,7655 |
| Stress-Urininkontinenz | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Untersuchungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 4/364 (1,1 %) | NA [67,84; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1,35 [0,31; 6,00] p=0,6868 | 1,35 [0,31; 5,97] p=0,6886 | 0,30 % [-1,10 %; 1,70 %] p=0,6889 | 0,85 [0,17; 4,26] p=0,8443 |
| Gewicht erniedrigt | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2,06 [0,19; 22,18] p=0,5398 | 2,06 [0,19; 21,91] p=0,5485 | 0,30 % [-0,60 %; 1,20 %] p=0,5439 | 2,08 [0,19; 22,95] p=0,5503 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 1/364 (0,3 %) | NA [67,84; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Leichtketten erhöht | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099 | NA [NA; NA] NA |
| C-reaktives Protein erhöht | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132 | NA [NA; NA] p=0,9984 |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gewicht erhöht | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| Augenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 0,59 [0,14; 2,50] p=0,4724 | 0,60 [0,14; 2,48] p=0,4777 | -0,60 % [-2,10 %; 1,00 %] p=0,4722 | 0,41 [0,10; 1,70] p=0,2183 |
| Katarakt | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,49 [0,09; 2,71] p=0,4062 | 0,50 [0,09; 2,68] p=0,4156 | -0,60 % [-1,90 %; 0,80 %] p=0,4052 | 0,33 [0,06; 1,78] p=0,1962 |
| Schverschlechterung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Glaukom | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9984 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 % [-0,10 %; 1,80 %] p=0,0800 | NA [NA; NA] NA |
| Gallensteinmigration | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Hyperbilirubinämie | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092 | NA [NA; NA] NA |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 % [-0,10 %; 1,70 %] p=0,0847 | NA [NA; NA] NA |
| Kontusion | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230 | NA [NA; NA] NA |
| Fraktur eines Brustwirbels | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Traumatisch bedingte intrakranielle Blutung | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193 | NA [NA; NA] NA |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,98 [0,18; 21,59] p=0,5676 | 1,98 [0,18; 21,45] p=0,5760 | 0,30 % [-0,70 %; 1,20 %] p=0,5694 | 1,47 [0,13; 16,31] p=0,7535 |
| Cushing Syndrom | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,06; 15,65] p=0,9929 | 0,99 [0,06; 15,51] p=0,9929 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9929 | 0,68 [0,04; 10,92] p=0,7847 |
| Hyperadrenokortizismus | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> 3. Datenschnitt | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Vertigo | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Amyloidose | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| Schmerzhafte Erektion | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |

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

| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) 3. Datenschnitt</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* sind die zum Abbruch führenden primären SOC und die jeweiligen PT der Tabelle 4-78 zu entnehmen.

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

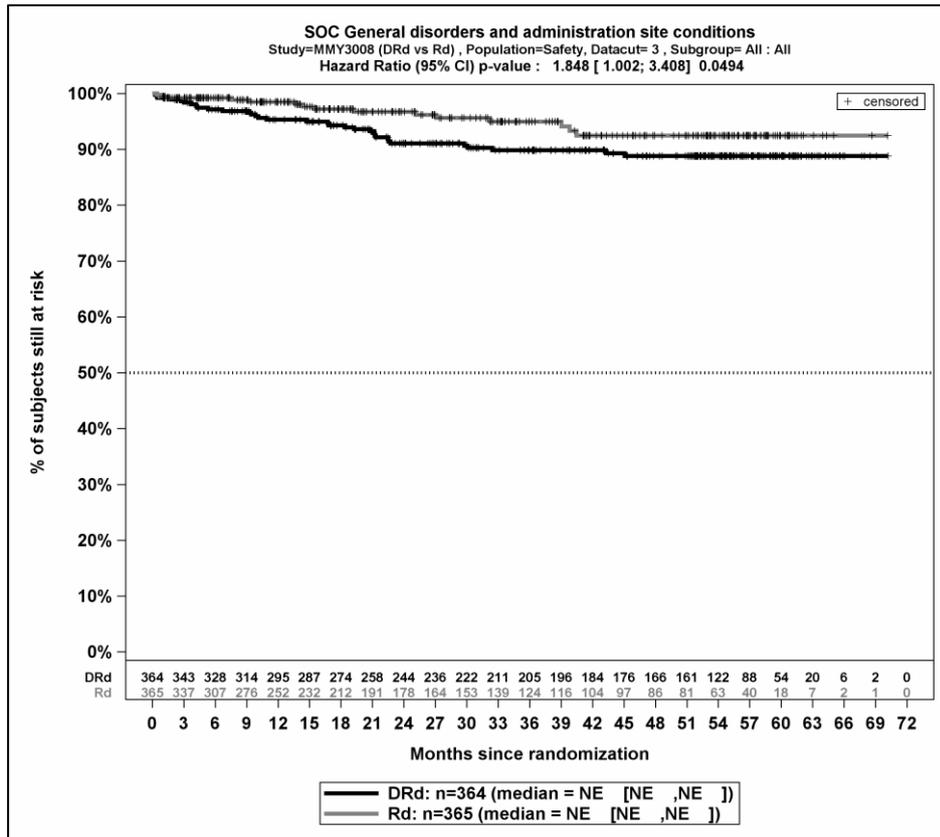
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,31 [1,23; 4,32]; p=0,0076, RR=2,20 [1,21; 4,00]; p=0,0096), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,85 [1,00; 3,41]; p=0,0494). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=3,27 [1,07; 10,00]; p=0,0290, RR=3,22 [1,05; 9,88]; p=0,0404).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,19 [1,16; 4,16]; p=0,0141, RR=2,08 [1,14; 3,78]; p=0,0168). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR=2,62 [1,13; 6,05]; p=0,0207, RR=2,50 [1,12; 5,60]; p=0,0257).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,40 [1,58; 18,50]; p=0,0026, RR=5,32 [1,56; 18,11]; p=0,0075). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 3,80 [1,10; 13,11]; p=0,0343.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,66 [1,18; 11,38]; p=0,0172, RR=3,47 [1,16; 10,35]; p=0,0257). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=8,07 [1,01; 64,28]; p=0,0192, RR=8,07 [1,00; 65,30]; p=0,0503).

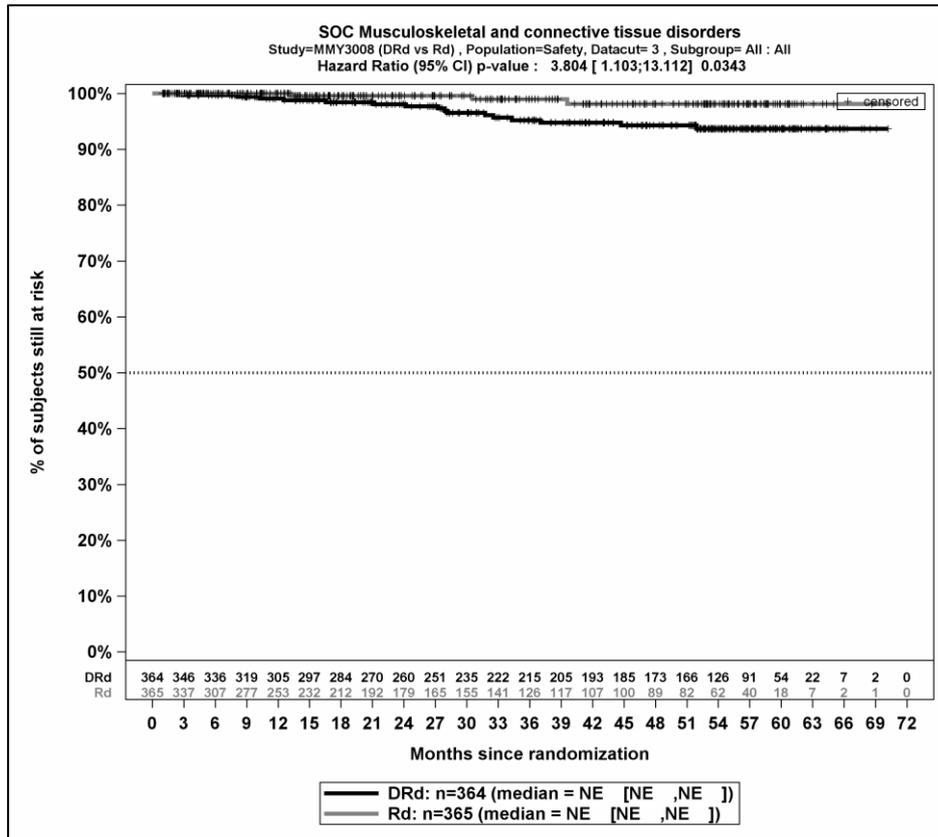
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt in Abbildung 4-81 bis Abbildung 4-82.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* werden in diesem Abschnitt nicht nach primärer SOC und jeweiligem PT aufgeschlüsselt dargestellt. Handelt es sich bereits um eine SOC oder einen einzelnen PT, dann sind diese in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder HLT finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2. Für alle anderen *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* befindet sich in Anhang 4-H eine Auflistung der unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* aggregierten PT, die dann ebenfalls in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2 unter dem entsprechenden Schweregrad mit den jeweiligen PT aufgeführt sind.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen (nur für den D-Rd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 153/364 (42,0 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,00 % [36,90 %; 47,10 %] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,30 % [1,50 %; 5,10 %] p=0,0004 | NA [NA; NA] NA |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 5/364 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,40 % [0,20 %; 2,60 %] p=0,0244 | NA [NA; NA] NA |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1574 | NA [NA; NA] NA |

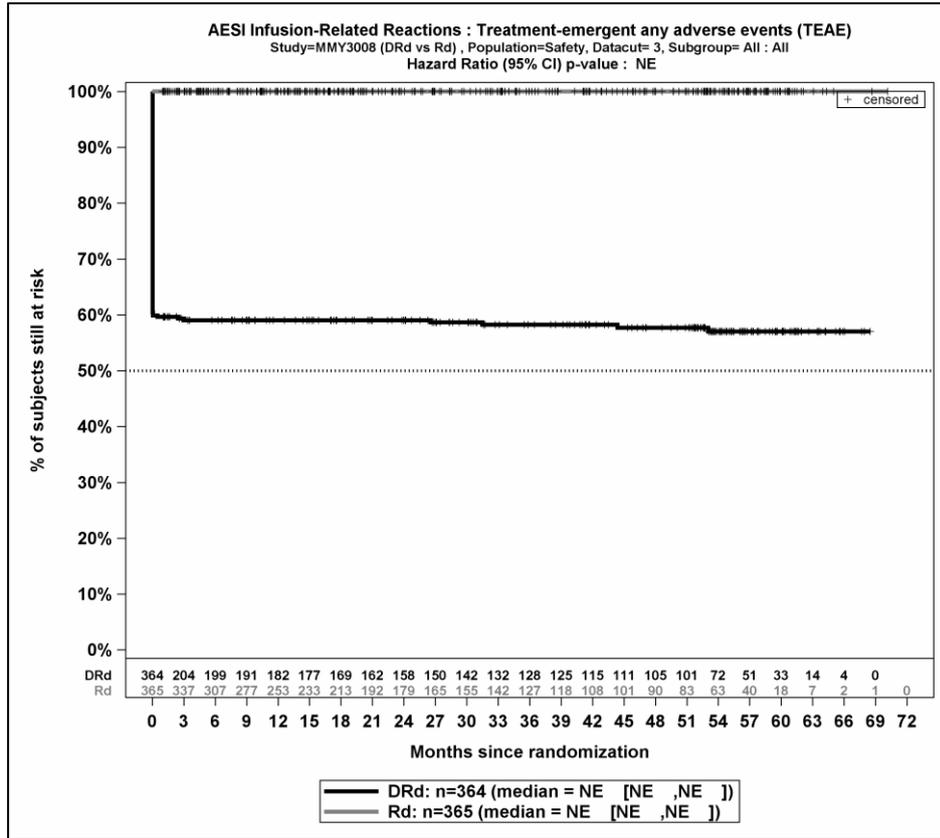
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Die *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab berichtet, da nur in diesem Arm Infusionen mit Daratumumab verabreicht werden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 153 Ereignisse (42,0 %), für *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,3 %), für *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %), für *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und für *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %).

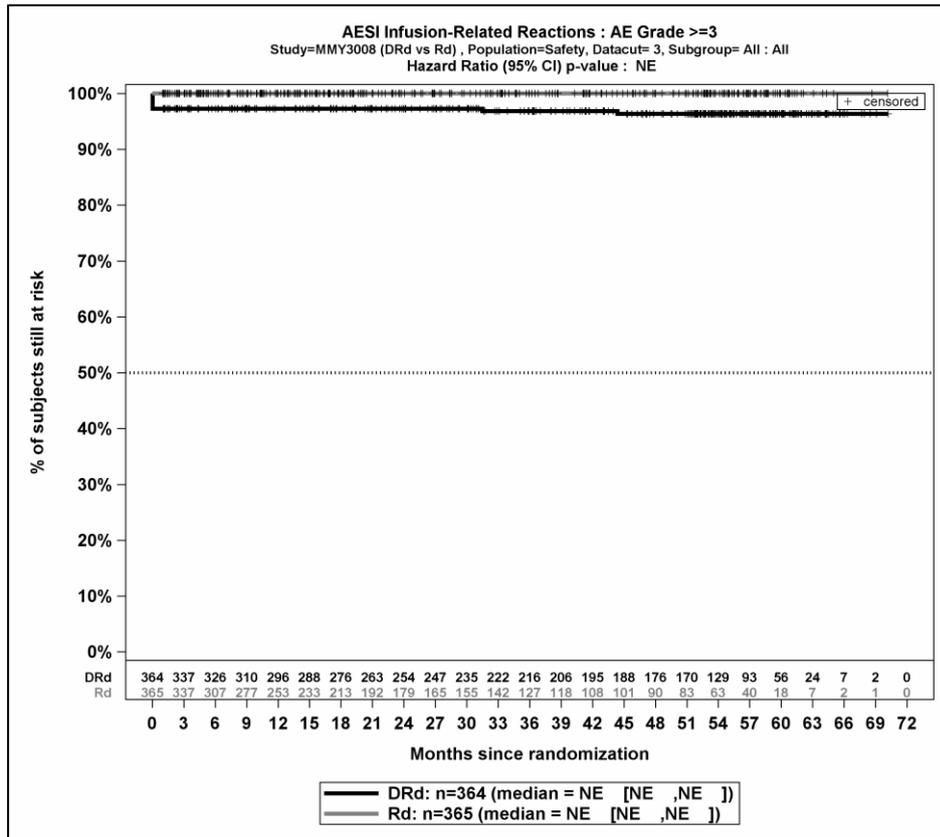
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-83, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-84, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-85 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) – Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-86. Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen* werden keine Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, da zum 3. Datenschnitt keine Ereignisse vorliegen.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

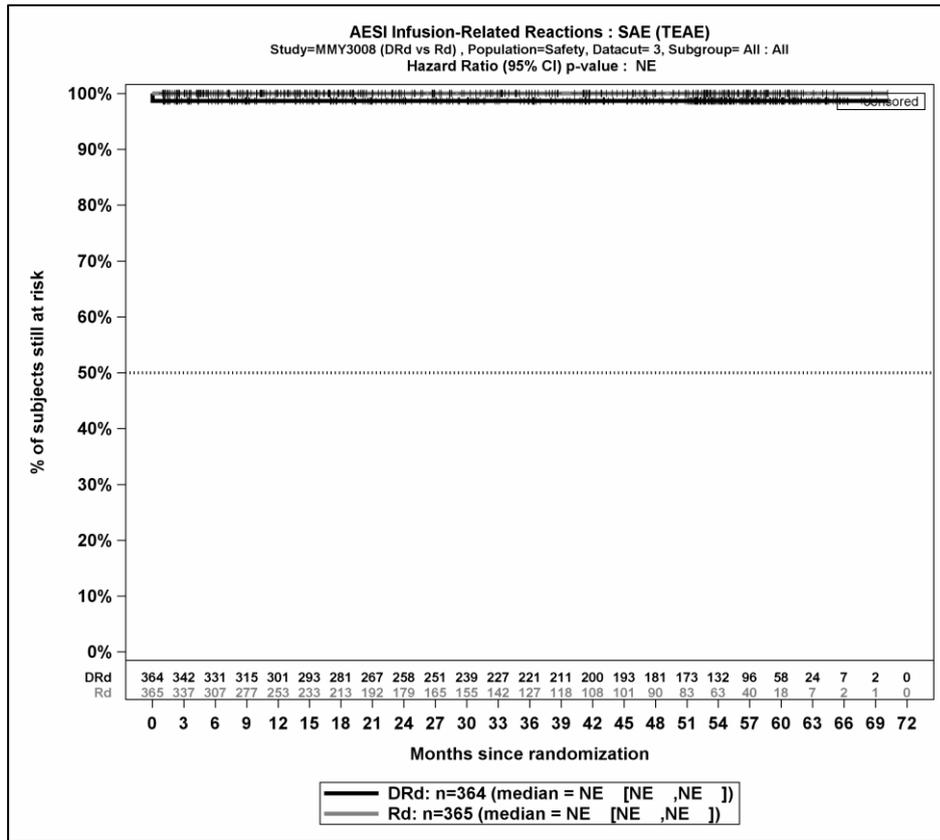
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

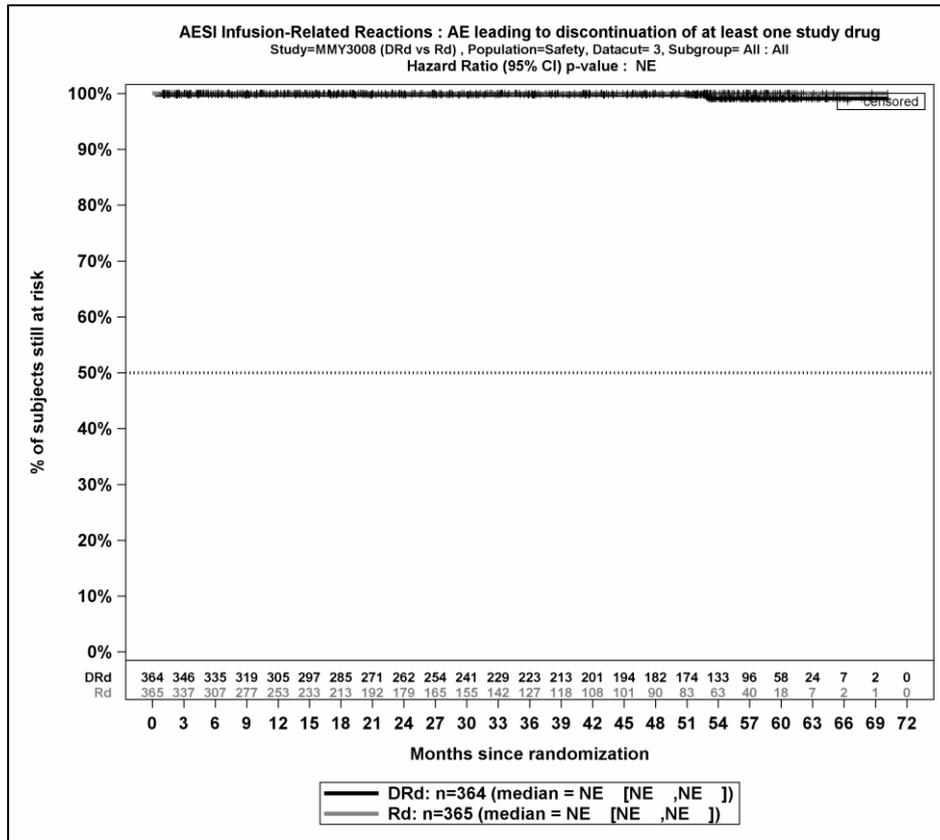
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen, Safety-Population, 3. Datenschnitt*

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für 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-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 328/364 (90,1 %) | 4,21 [3,32; 5,09] | 284/365 (77,8 %) | 5,39 [4,67; 6,90] | 2,60 [1,70; 3,98] p<0,0001 | 1,16 [1,09; 1,24] p<0,0001 | 12,30 % [7,00 %; 17,50 %] p<0,0001 | 1,15 [0,98; 1,35] p=0,0967 |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 151/364 (41,5 %) | NA [43,76; NA] | 106/365 (29,0 %) | NA [47,77; NA] | 1,74 [1,28; 2,37] p=0,0004 | 1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005 | 12,50 % [5,60 %; 19,40 %] p=0,0004 | 1,21 [0,94; 1,56] p=0,1309 |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 149/364 (40,9 %) | NA [45,60; NA] | 98/365 (26,8 %) | NA [NA; NA] | 1,91 [1,39; 2,61] p<0,0001 | 1,53 [1,24; 1,88] p<0,0001 | 14,10 % [7,40 %; 20,90 %] p<0,0001 | 1,32 [1,02; 1,71] p=0,0355 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 5/364 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,25; 2,74] p=0,7623 | 0,83 [0,25; 2,74] p=0,7634 | -0,30 % [-2,00 %; 1,50 %] p=0,7624 | 0,62 [0,19; 2,04] p=0,4286 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 12/364 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,42; 2,06] p=0,8548 | 0,93 [0,43; 2,01] p=0,8546 | -0,20 % [-2,90 %; 2,40 %] p=0,8547 | 0,70 [0,32; 1,54] p=0,3752 |

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

| UE von besonderem Interesse - <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 328 Ereignisse (90,1 %) und im Kontrollarm 284 Ereignisse (77,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,60 [1,70; 3,98]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,09; 1,24]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=12,30 % [7,00 %; 17,50 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,21 Monate im Behandlungsarm und 5,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,98; 1,35]; $p=0,0967$).

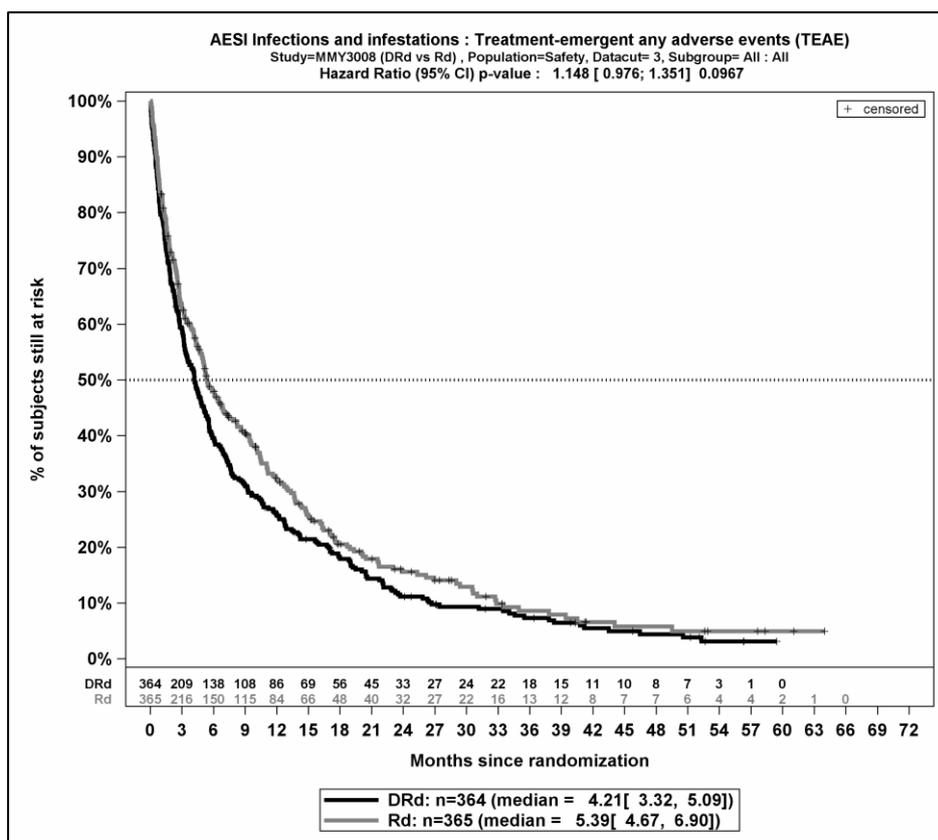
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 151 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (29,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,74 [1,28; 2,37]; $p=0,0004$), das Relative Risiko (RR=1,43 [1,17; 1,75]; $p=0,0005$) und die Risikodifferenz (RD=12,50 % [5,60 %; 19,40 %]; $p=0,0004$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,94; 1,56]; $p=0,1309$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 149 Ereignisse (40,9 %) und im Kontrollarm 98 Ereignisse (26,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,91 [1,39; 2,61]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,53 [1,24; 1,88]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=14,10 % [7,40 %; 20,90 %]; $p<0,0001$) 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=1,32 [1,02; 1,71]; $p=0,0355$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 6 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=0,62 [0,19; 2,04]; $p=0,4286$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,3 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,6 %). 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=0,70 [0,32; 1,54]; $p=0,3752$).

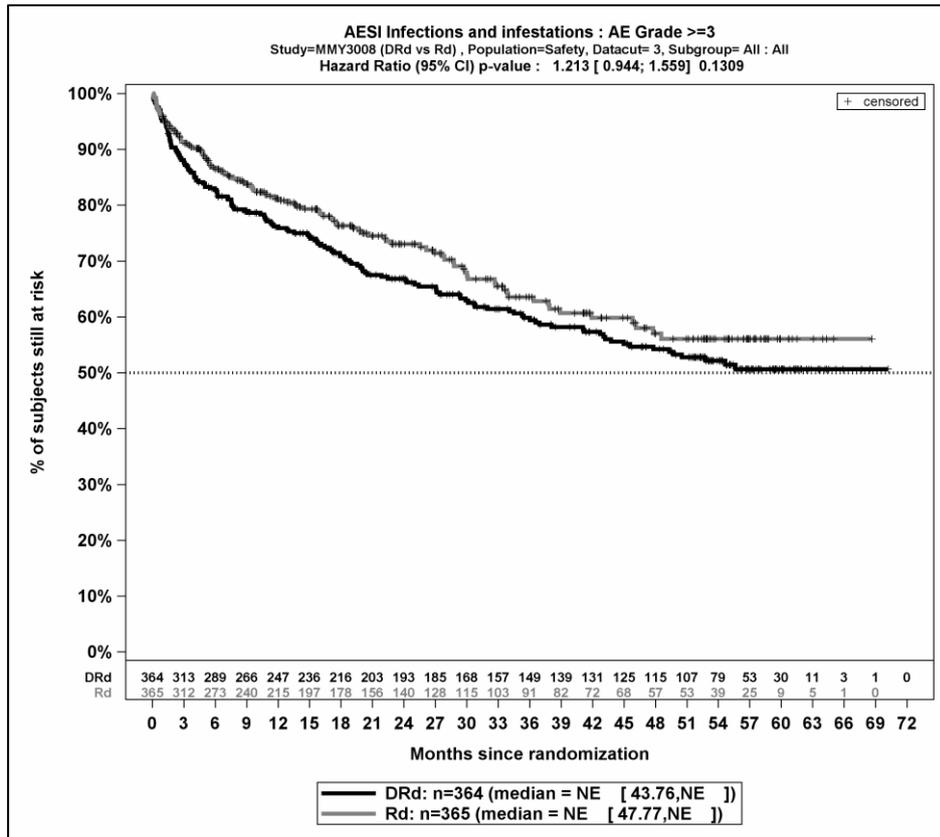
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-92, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-93, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-94, für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-95 und für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-96.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

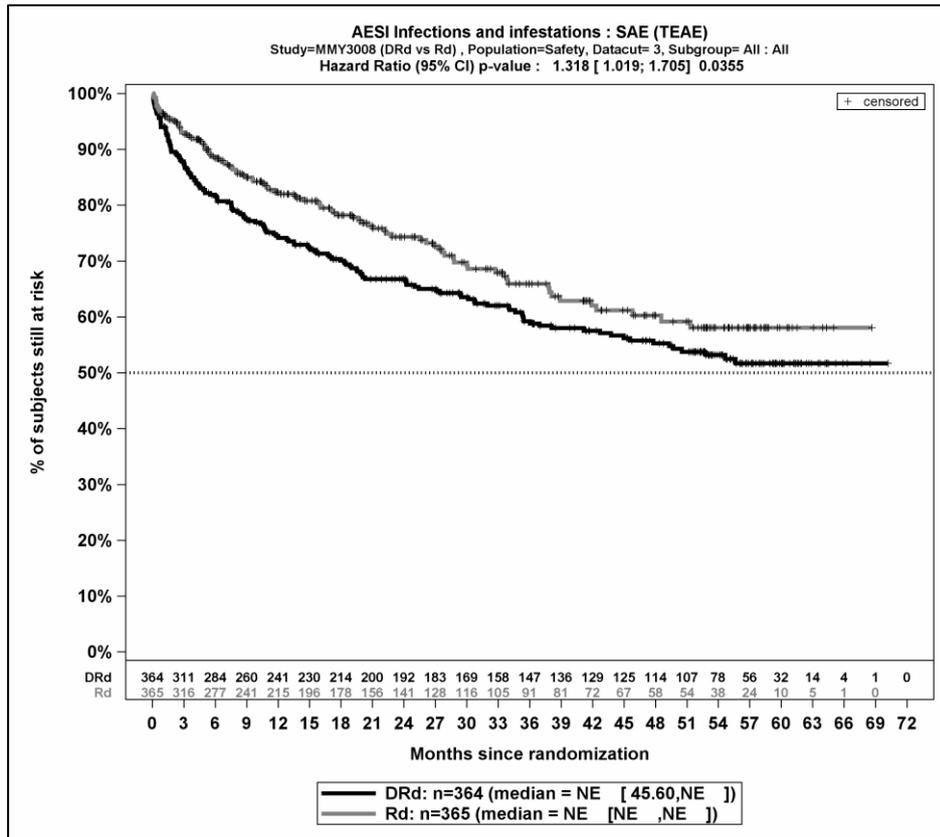
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

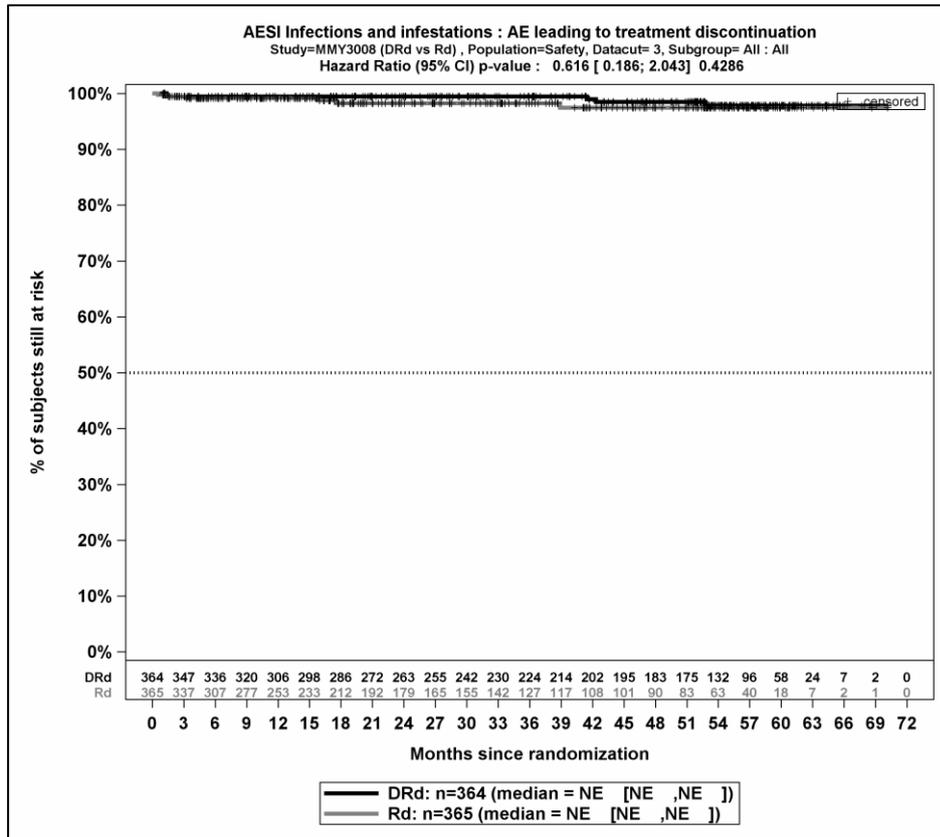
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

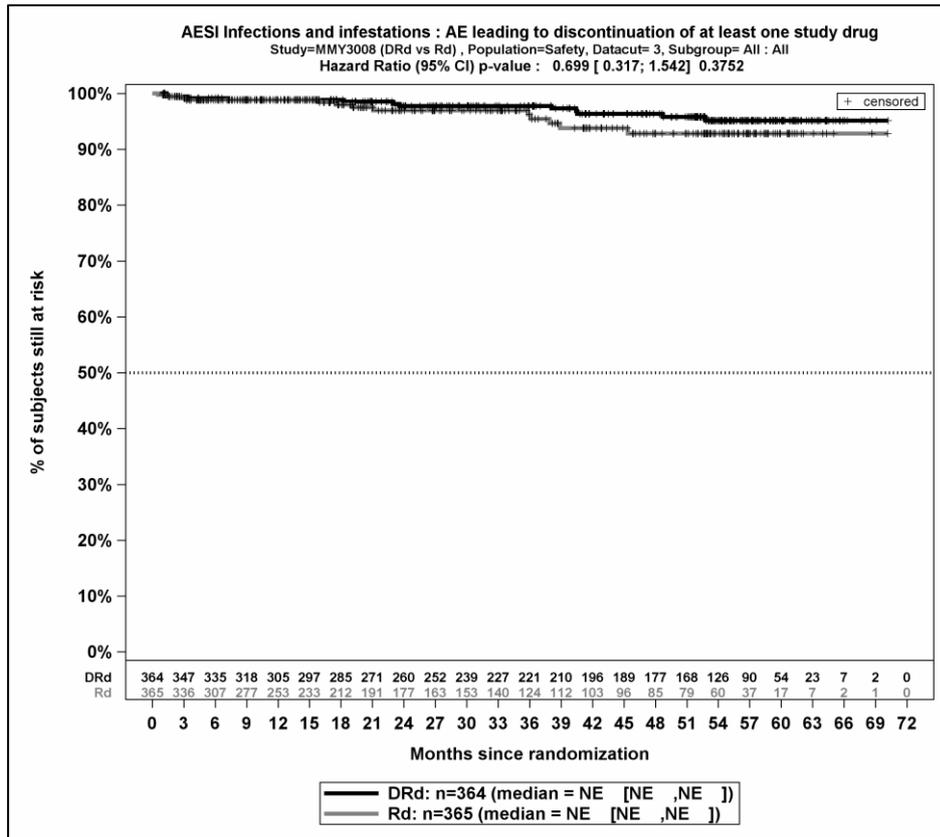
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für 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-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Jegliche UE | | | | | | | | |
| MAIA | 60/364 (16,5 %) | NA [NA; NA] | 68/365 (18,6 %) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,58; 1,25] p=0,4284 | 0,88 [0,64; 1,21] p=0,4284 | -2,20 % [-7,80 %; 3,30 %] p=0,4278 | 0,68 [0,48; 0,97] p=0,0341 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | | |
| MAIA | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 7,20 [0,87; 59,46] p=0,0332 | 7,20 [0,86; 60,49] p=0,0691 | 1,70 % [0,10 %; 3,20 %] p=0,0319 | 5,28 [0,65; 43,20] p=0,1209 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | | |
| MAIA | 7/364 (1,9 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 7,41 [0,88; 62,27] p=0,0323 | 7,22 [0,87; 60,00] p=0,0674 | 1,70 % [0,20 %; 3,20 %] p=0,0310 | 5,37 [0,66; 43,99] p=0,1171 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | | |
| MAIA | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145 | NA [NA; NA] NA |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | | |
| MAIA | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1567 | NA [NA; NA] NA |

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

| UE von besonderem Interesse - <i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (16,5 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (18,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,68 [0,48; 0,97]; p=0,0341).

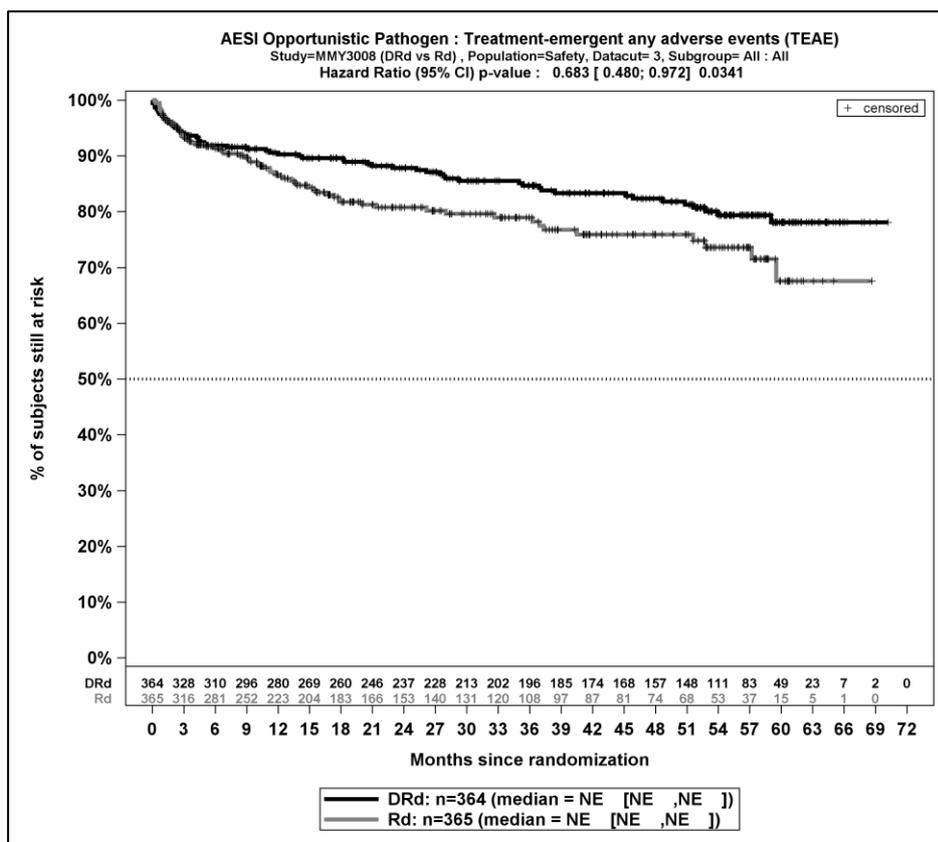
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (1,9 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio (OR=7,20 [0,87; 59,46]; p=0,0332) und die Risikodifferenz (RD=1,70 % [0,10 %; 3,20 %]; p=0,0319) 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=5,28 [0,65; 43,20]; p=0,1209).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (1,9 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio (OR=7,41 [0,88; 62,27]; p=0,0323) und die Risikodifferenz (RD=1,70 % [0,20 %; 3,20 %]; p=0,0310) 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=5,37 [0,66; 43,99]; p=0,1171).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=0,30 % [-0,30 %; 0,80 %]; p=0,3145).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=0,50 % [-0,20 %; 1,30 %]; p=0,1567).

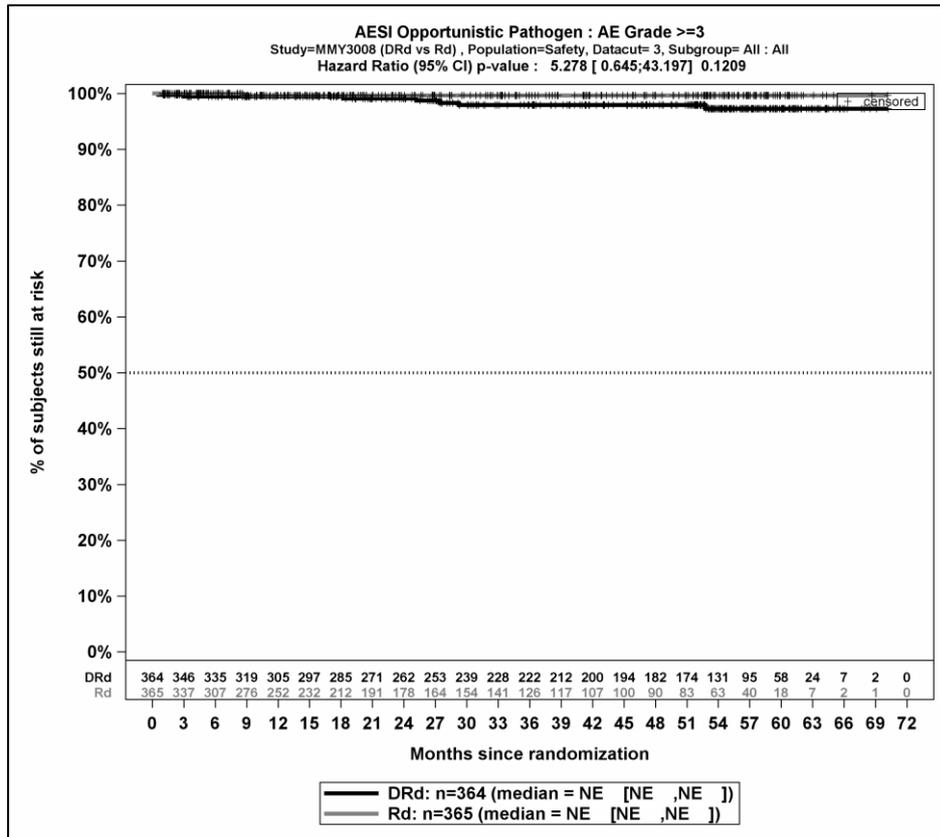
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-92, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-93, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-94, für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-95 und für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-96.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

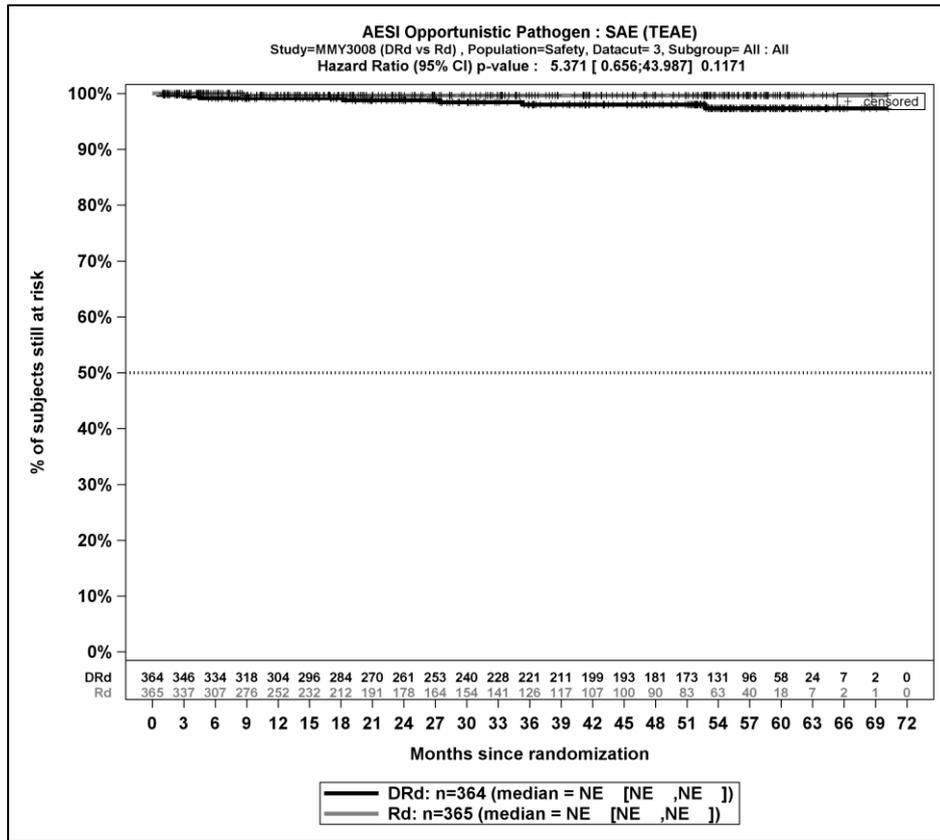
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

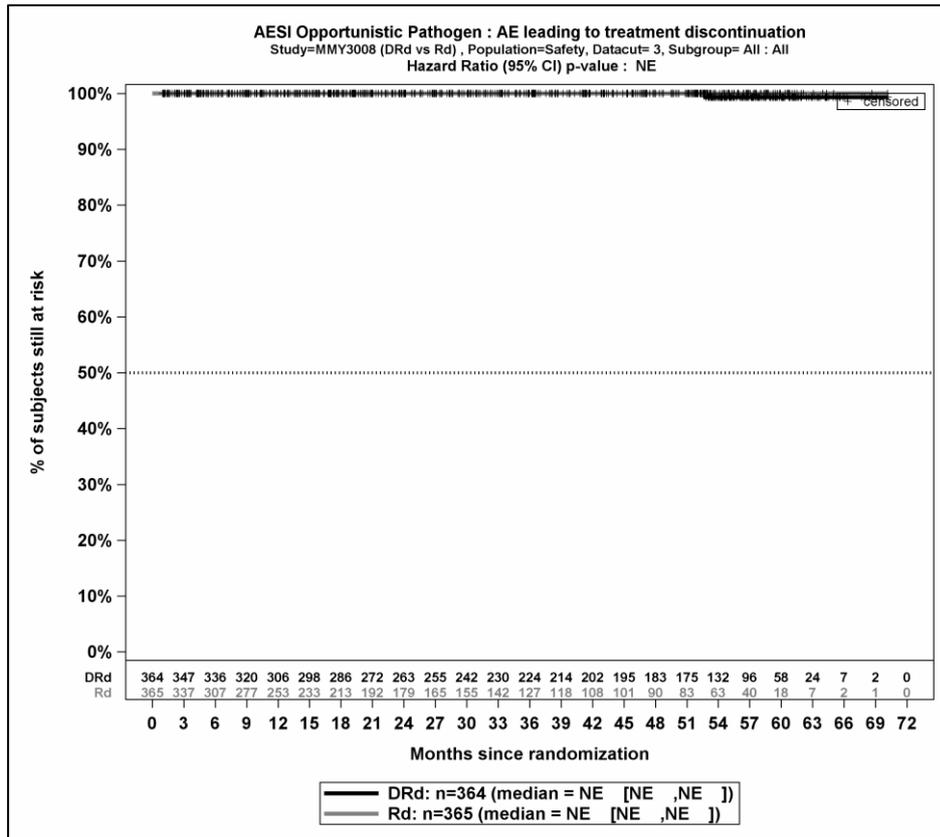
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

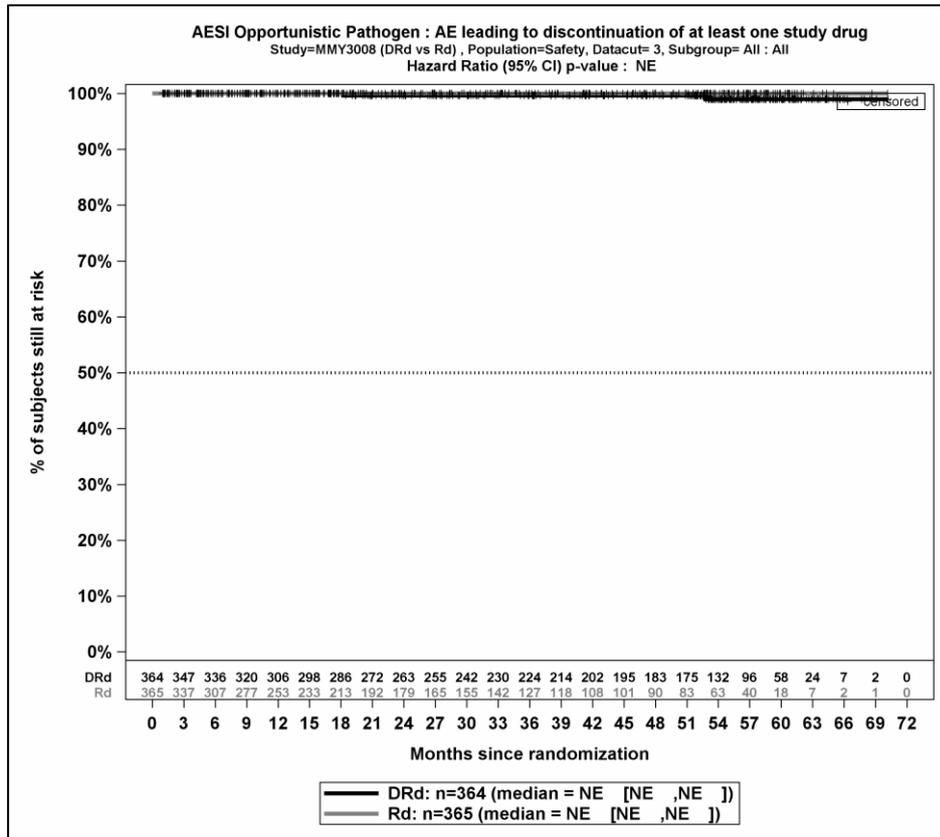
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 95/364 (26,1 %) | NA [NA; NA] | 75/365 (20,5 %) | NA [59,53; NA] | 1,37 [0,97; 1,94] p=0,0747 | 1,27 [0,97; 1,66] p=0,0759 | 5,60 % [-0,50 %; 11,70 %] p=0,0742 | 0,98 [0,72; 1,33] p=0,8868 |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 17/364 (4,7 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,45 [0,68; 3,08] p=0,3349 | 1,43 [0,69; 2,93] p=0,3356 | 1,40 % [-1,40 %; 4,20 %] p=0,3332 | 1,09 [0,52; 2,31] p=0,8103 |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 18/364 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 1,54 [0,73; 3,25] p=0,2519 | 1,51 [0,74; 3,08] p=0,2547 | 1,70 % [-1,20 %; 4,60 %] p=0,2515 | 1,15 [0,55; 2,40] p=0,7070 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163 | NA [NA; NA] p=0,9975 |

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

| UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 95 Ereignisse (26,1 %) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (20,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,72; 1,33]; p=0,8868).

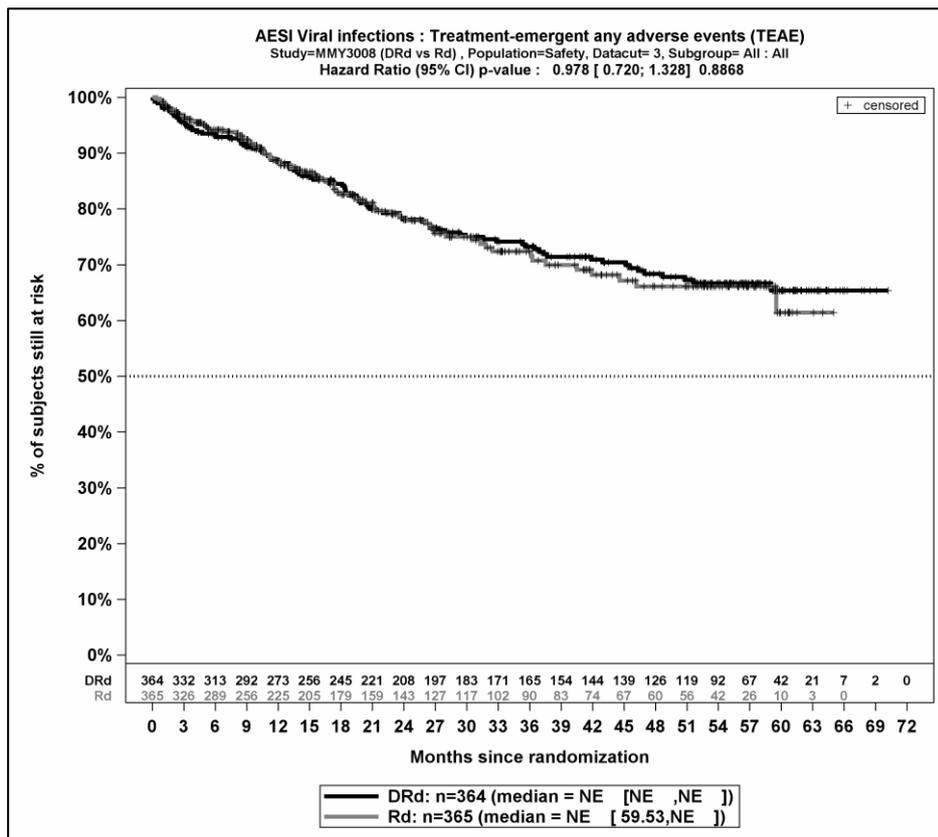
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (4,7 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,52; 2,31]; p=0,8103).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (4,9 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,55; 2,40]; p=0,7070).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3163).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3163).

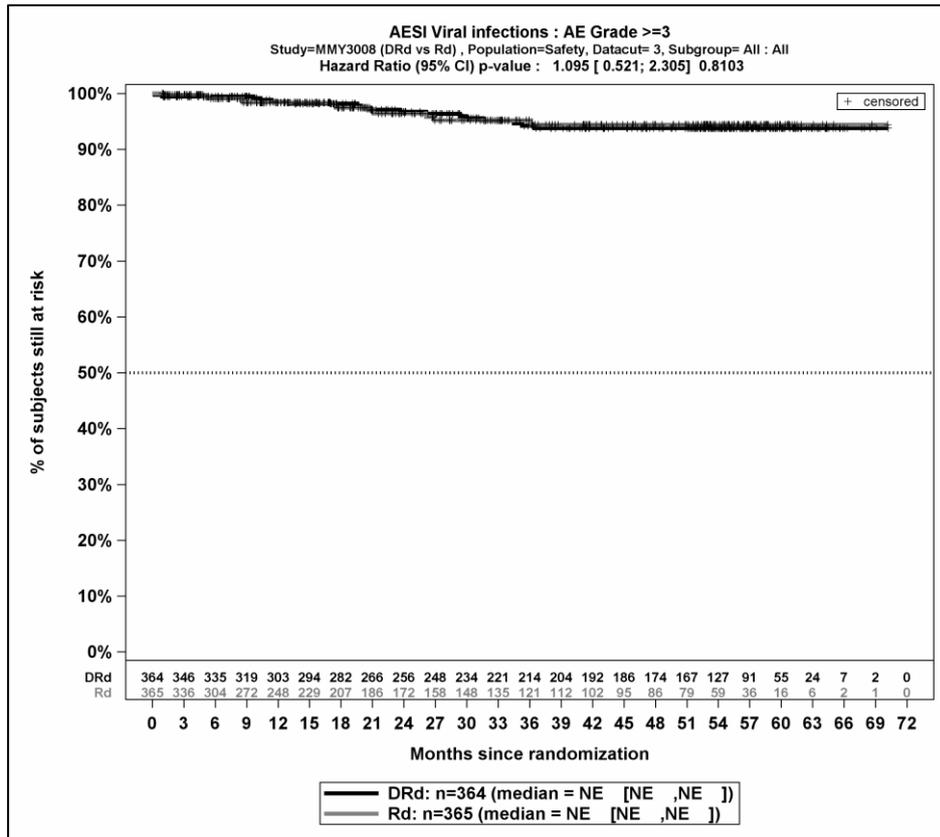
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektionen* in Abbildung 4-97, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virusinfektionen* in Abbildung 4-98, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektionen* in Abbildung 4-99, für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virusinfektionen* in Abbildung 4-100 und für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virusinfektionen* in Abbildung 4-101.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

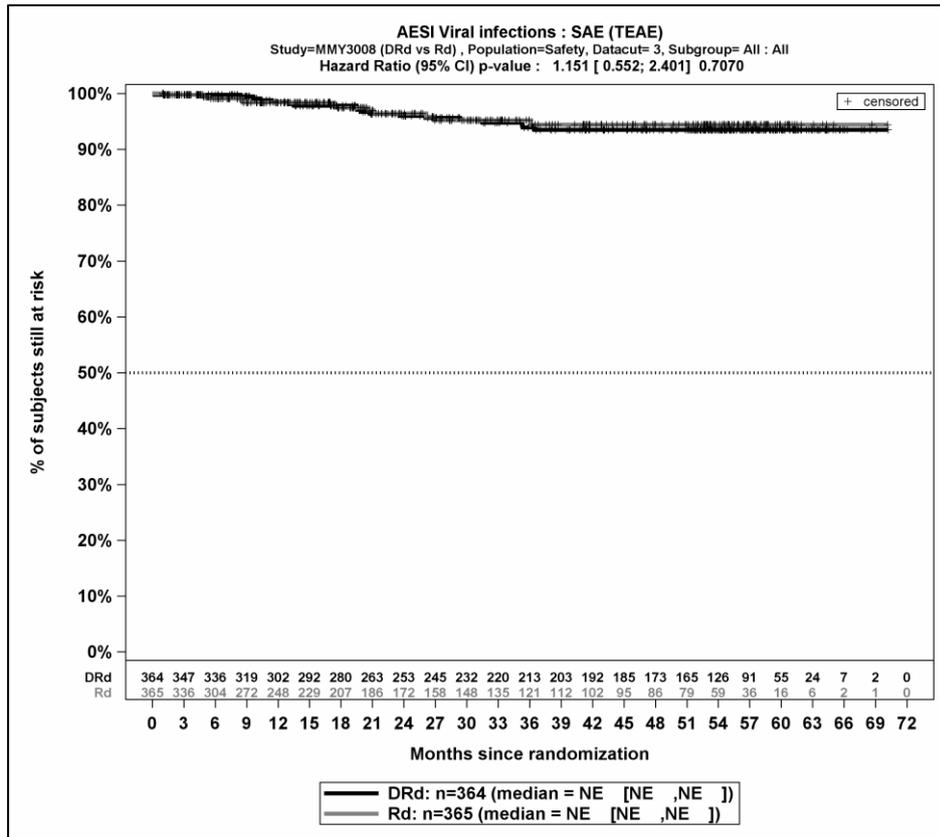
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

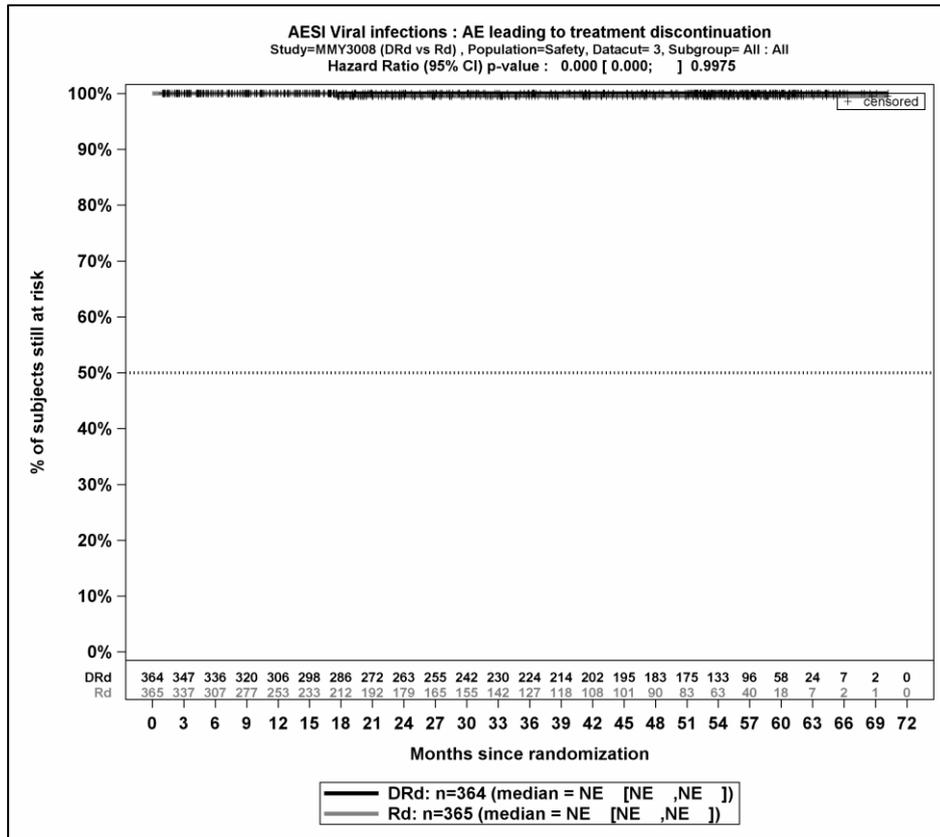
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

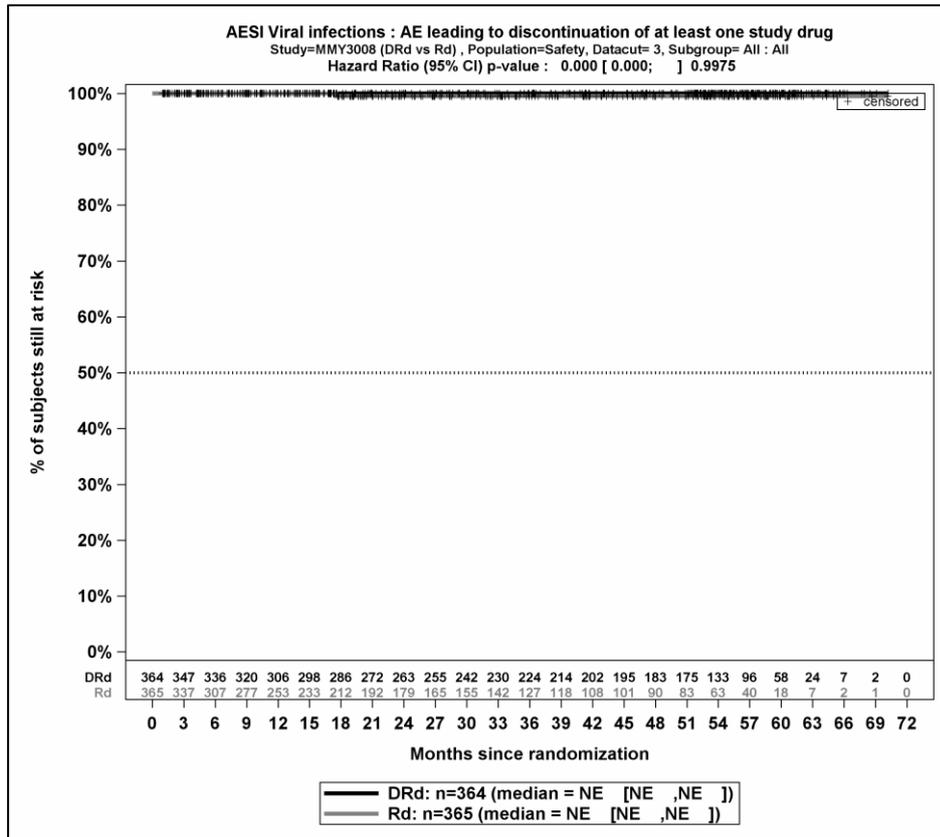
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UfE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 144/364 (39,6 %) | 58,74 [46,75; NA] | 110/365 (30,1 %) | NA [55,16; NA] | 1,53 [1,12; 2,09] p=0,0068 | 1,32 [1,08; 1,61] p=0,0072 | 9,50 % [2,70 %; 16,30 %] p=0,0064 | 1,03 [0,80; 1,33] p=0,8162 |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 18/364 (4,9 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 0,95 [0,49; 1,83] p=0,8749 | 0,95 [0,51; 1,78] p=0,8748 | -0,30 % [-3,50 %; 2,90 %] p=0,8749 | 0,78 [0,41; 1,48] p=0,4404 |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,52; 1,92] p=0,9960 | 1,00 [0,54; 1,85] p=0,9960 | 0,00 % [-3,20 %; 3,20 %] p=0,9960 | 0,76 [0,40; 1,46] p=0,4155 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 0,95 [0,06; 16,29] p=0,9721 | 0,95 [0,06; 14,22] p=0,9718 | 0,00 % [-0,80 %; 0,70 %] p=0,9718 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 2,89 [0,30; 27,65] p=0,3328 | 2,89 [0,30; 27,44] p=0,3563 | 0,50 % [-0,50 %; 1,60 %] p=0,3324 | 2,14 [0,22; 20,82] p=0,5131 |

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

| UE von besonderem Interesse - <i>SMQ Blutungen</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (39,6 %) und im Kontrollarm 110 Ereignisse (30,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,53 [1,12; 2,09]; p=0,0068), das Relative Risiko (RR=1,32 [1,08; 1,61]; p=0,0072) und die Risikodifferenz (RD=9,50 % [2,70 %; 16,30 %]; p=0,0064) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 58,74 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,80; 1,33]; p=0,8162).

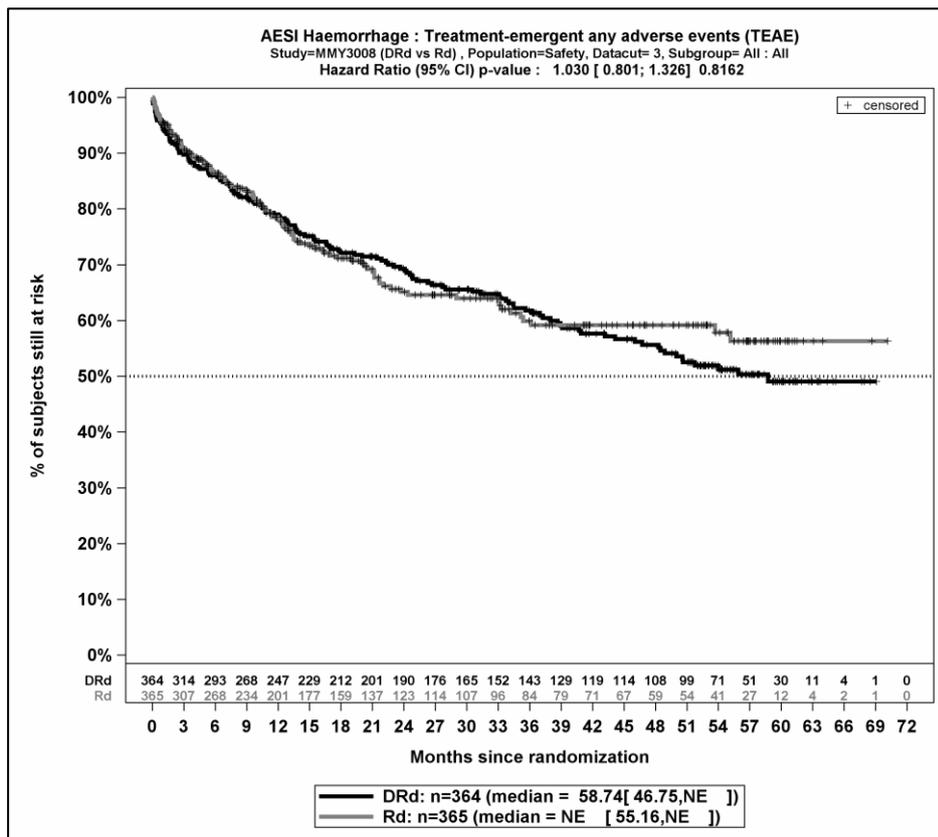
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (4,9 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (5,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,41; 1,48]; p=0,4404).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (5,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,40; 1,46]; p=0,4155).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9975).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,8 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,14 [0,22; 20,82]; p=0,5131).

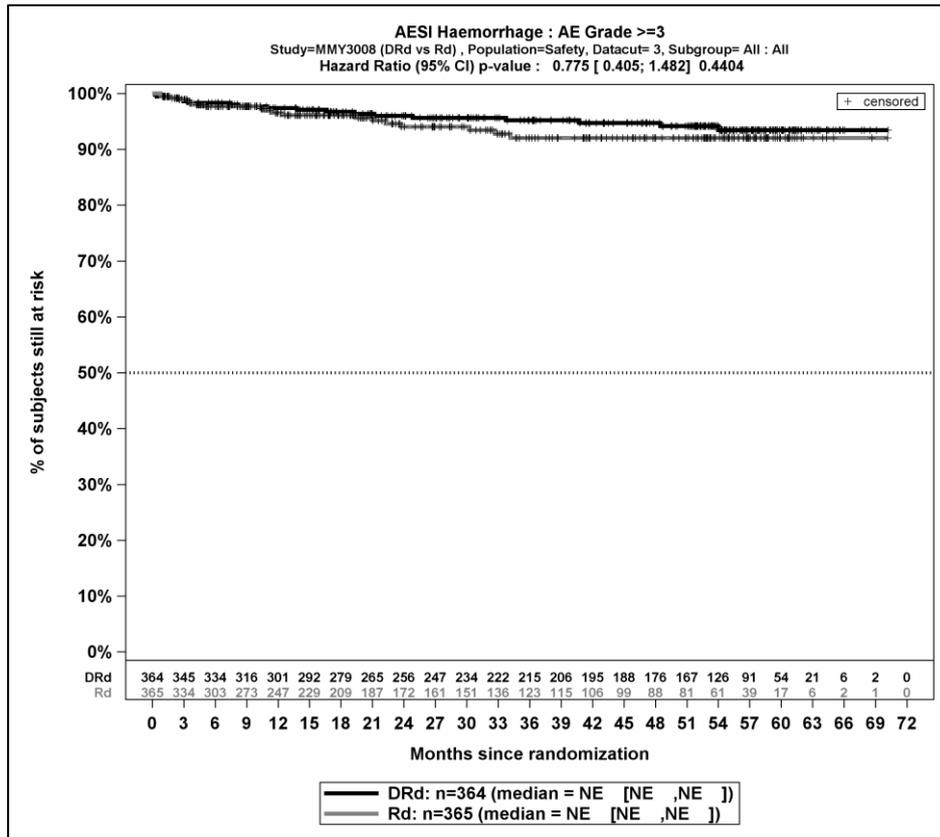
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-102, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-103, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE – SMQ Blutungen* in Abbildung 4-104, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)- SMQ Blutungen* in Abbildung 4-105 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)- SMQ Blutungen* in Abbildung 4-106.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

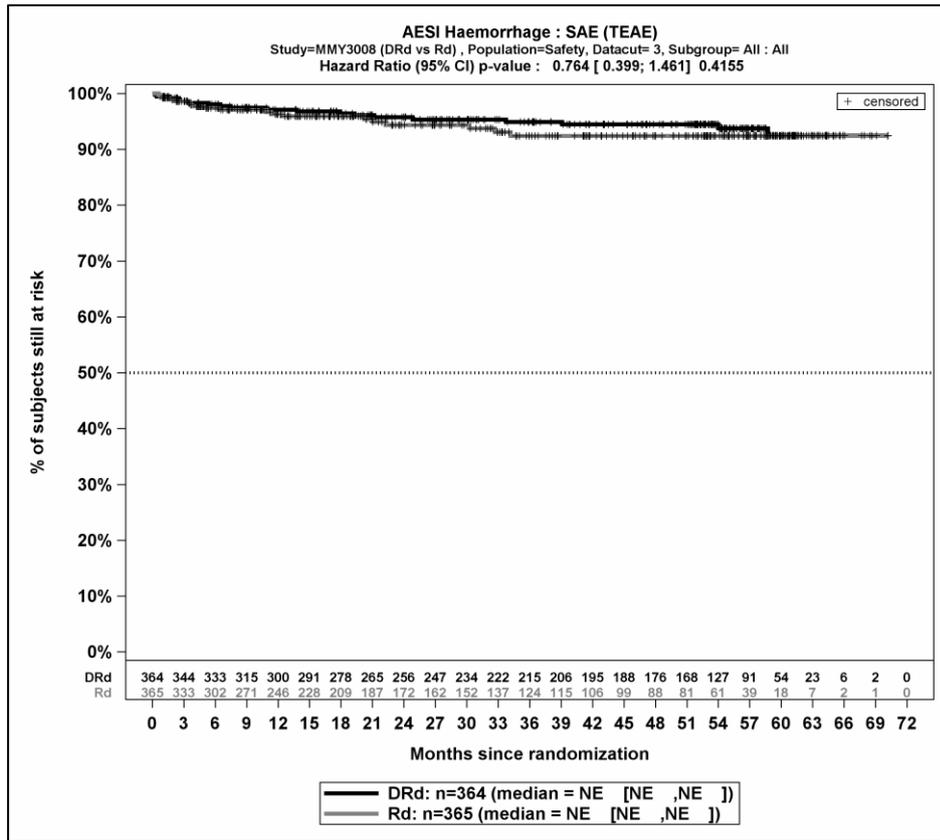
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

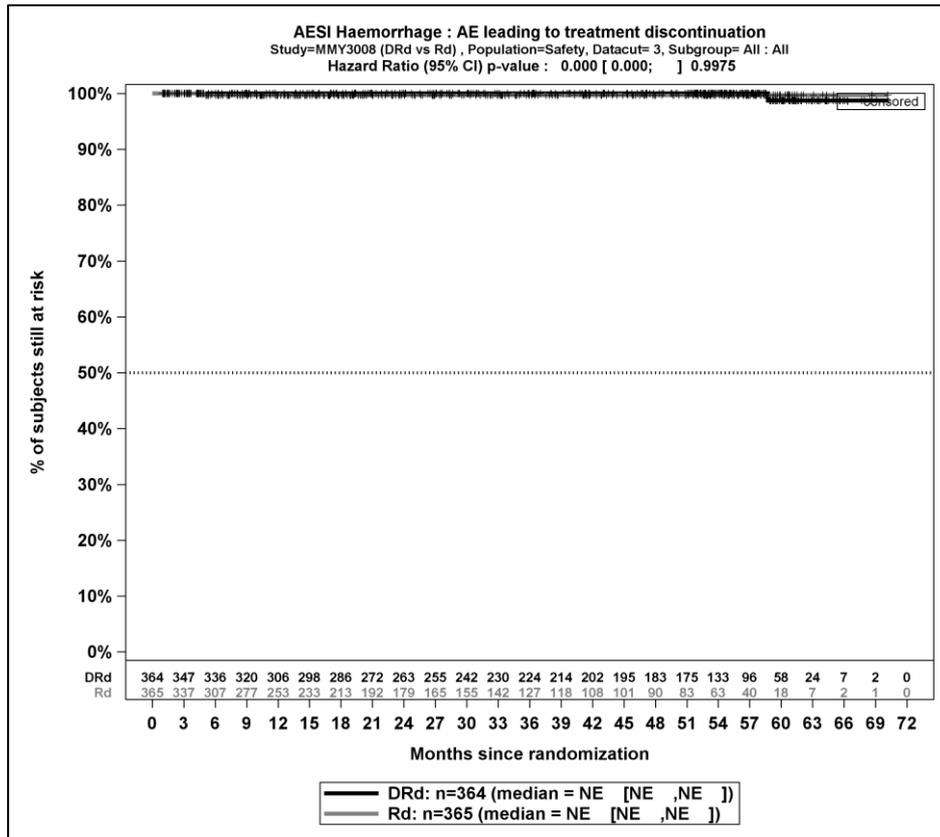
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

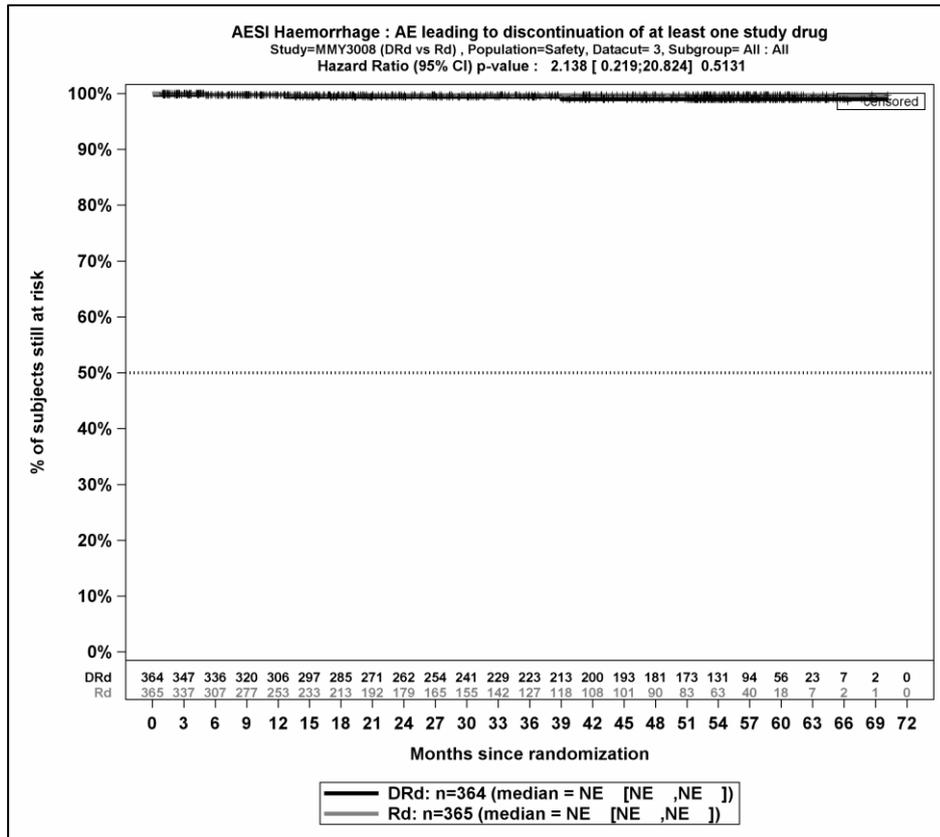
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt*

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - Zytopenie | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Jegliche UE | | | | | | | | |
| MAIA | 289/364 (79,4 %) | 1,51 [0,72; 1,84] | 247/364 (67,9 %) | 5,45 [3,78; 9,33] | 1,87 [1,33; 2,63] p=0,0003 | 1,17 [1,07; 1,28] p=0,0004 | 11,60 % [5,40 %; 17,90 %] p=0,0003 | 1,41 [1,18; 1,67] p=0,0001 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | | |
| MAIA | 241/364 (66,2 %) | 7,72 [2,56; 13,83] | 199/365 (54,5 %) | 14,06 [10,51; 25,07] | 1,66 [1,23; 2,25] p=0,0010 | 1,22 [1,08; 1,37] p=0,0011 | 11,80 % [4,80 %; 18,70 %] p=0,0009 | 1,36 [1,12; 1,64] p=0,0016 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | | |
| MAIA | 19/364 (5,2 %) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,44; 1,54] p=0,5371 | 0,83 [0,46; 1,50] p=0,5375 | -1,10 % [-4,40 %; 2,30 %] p=0,5358 | 0,69 [0,38; 1,28] p=0,2431 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | | |
| MAIA | 3/364 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 4/365 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,17; 3,32] p=0,6955 | 0,74 [0,17; 3,32] p=0,6978 | -0,30 % [-1,70 %; 1,10 %] p=0,6968 | 0,62 [0,14; 2,79] p=0,5365 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | | |
| MAIA | 15/364 (4,1 %) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4 %) | NA [NA; NA] | 3,13 [1,11; 8,79] p=0,0236 | 2,99 [1,10; 8,13] p=0,0315 | 2,70 % [0,40 %; 5,10 %] p=0,0227 | 2,31 [0,83; 6,38] p=0,1073 |

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

| UE von besonderem Interesse - <i>Zytopenie</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* im Behandlungsarm 289 Ereignisse (79,4 %) und im Kontrollarm 247 Ereignisse (67,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,87 [1,33; 2,63]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,07; 1,28]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=11,60 % [5,40 %; 17,90 %]; p=0,0003) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,51 Monate im Behandlungsarm und 5,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,41 [1,18; 1,67]; p=0,0001).

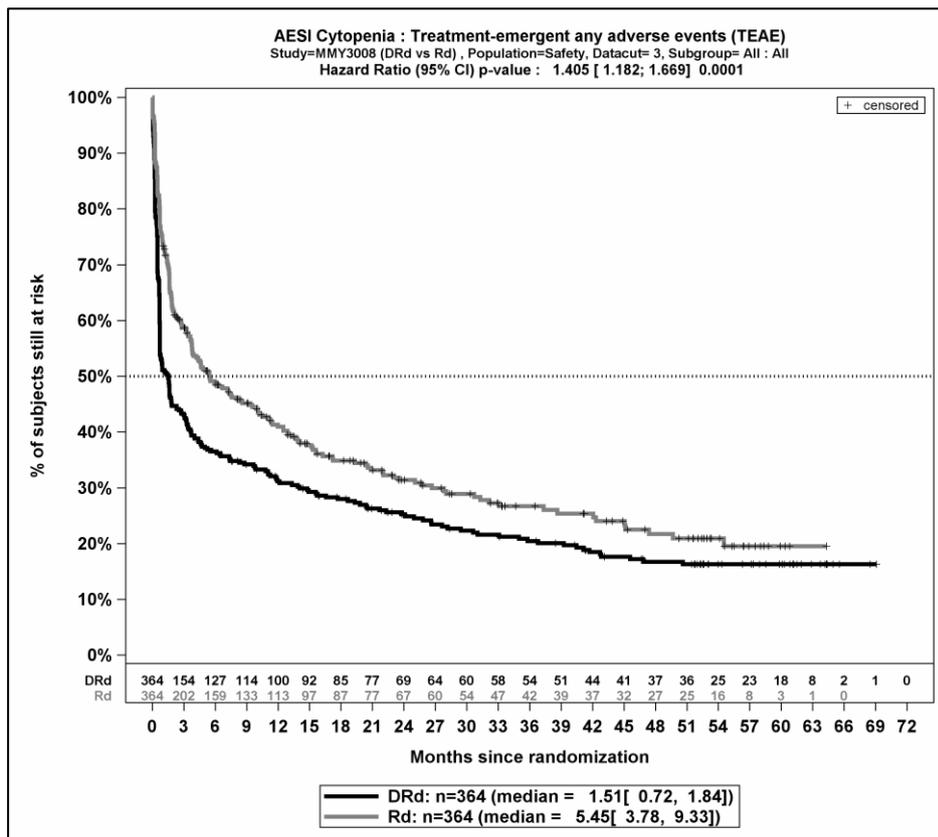
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie* im Behandlungsarm 241 Ereignisse (66,2 %) und im Kontrollarm 199 Ereignisse (54,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,66 [1,23; 2,25]; p=0,0010), das Relative Risiko (RR=1,22 [1,08; 1,37]; p=0,0011) und die Risikodifferenz (RD=11,80 % [4,80 %; 18,70 %]; p=0,0009) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,72 Monate im Behandlungsarm und 14,06 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,36 [1,12; 1,64]; p=0,0016).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (6,3 %). 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=0,69 [0,38; 1,28]; p=0,2431).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,8 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,14; 2,79]; p=0,5365).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (1,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,13 [1,11; 8,79]; p=0,0236), das Relative Risiko (RR=2,99 [1,10; 8,13]; p=0,0315) und die Risikodifferenz (RD=2,70 % [0,40 %; 5,10 %]; p=0,0227) 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=2,31 [0,83; 6,38]; p=0,1073).

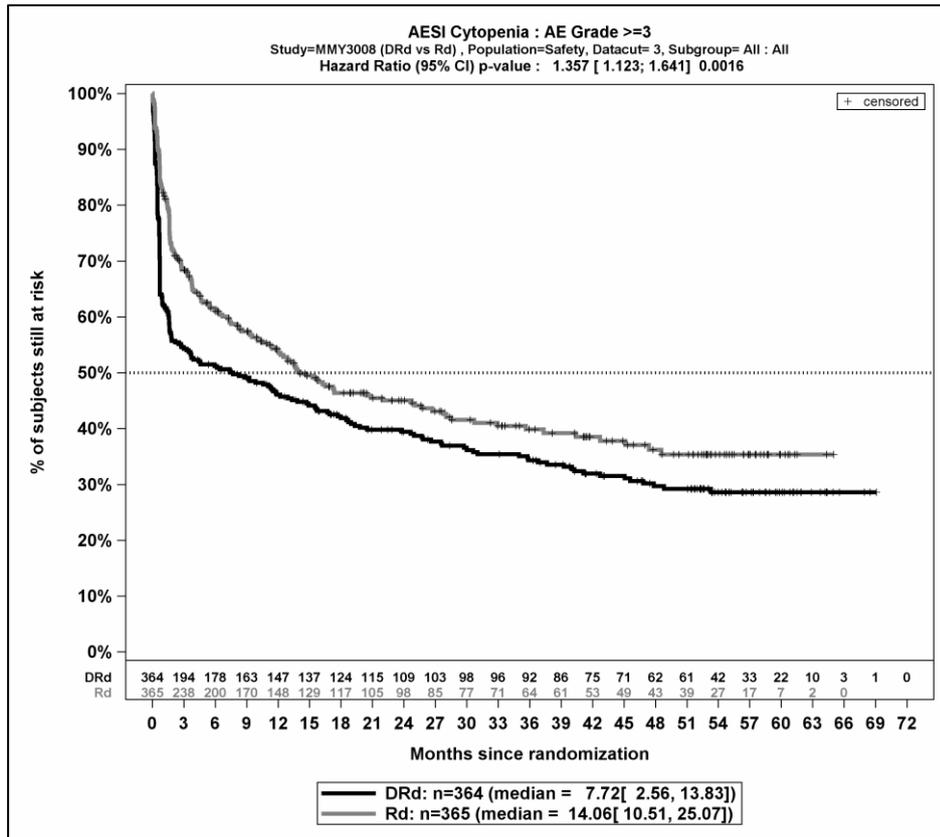
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* in Abbildung 4-107, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie* in Abbildung 4-108, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie* in Abbildung 4-109, *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie* in Abbildung 4-110 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie* in Abbildung 4-111.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

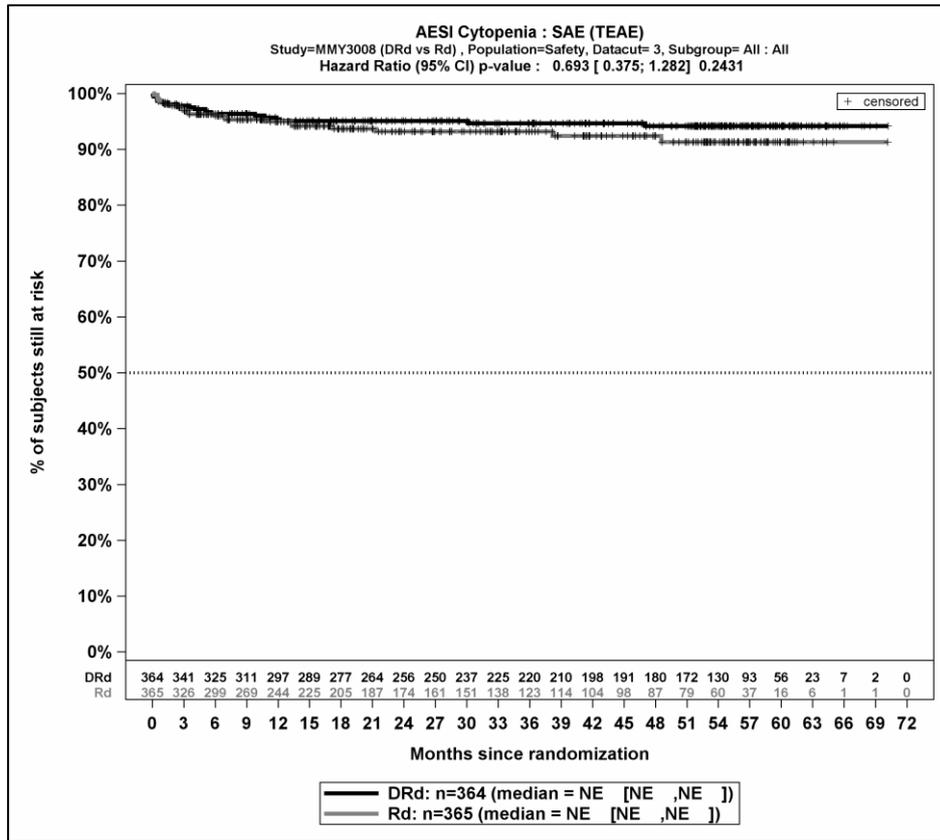
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

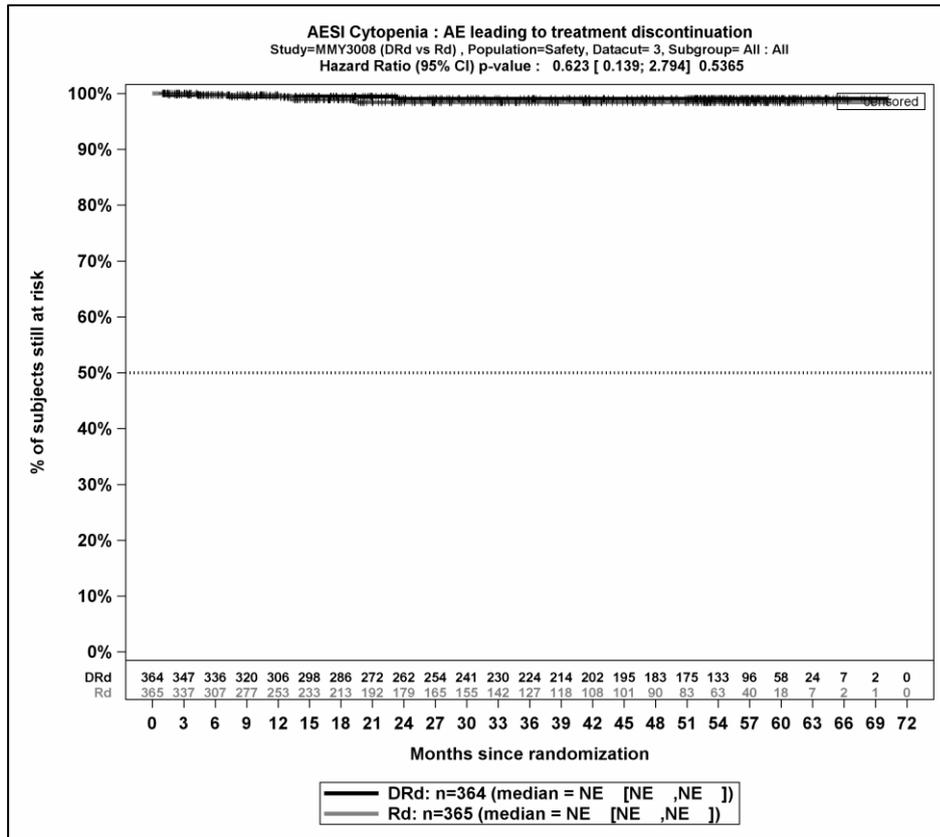
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

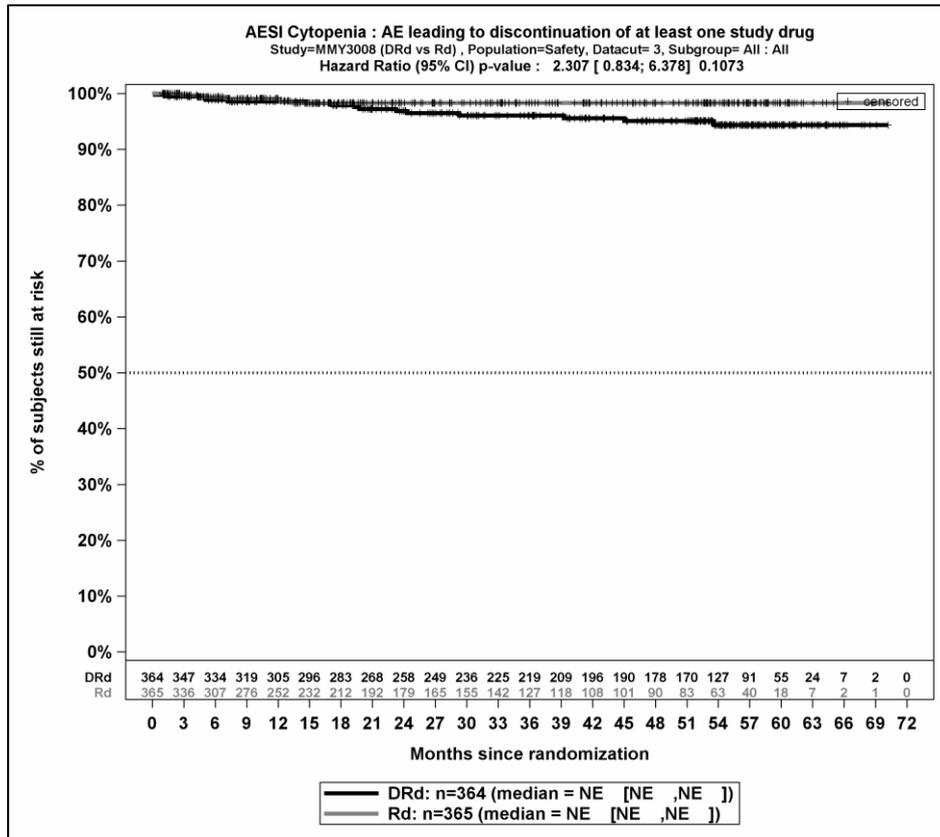
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UfE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt*

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| Jegliche UE | | | | | | | | |
| MAIA | 225/364 (61,8 %) | 8,35 [3,71; 16,92] | 167/365 (45,8 %) | 28,52 [20,37; 48,76] | 1,95 [1,45; 2,63] p<0,0001 | 1,35 [1,18; 1,55] p<0,0001 | 16,20 % [9,10 %; 23,20 %] p<0,0001 | 1,54 [1,26; 1,88] p<0,0001 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | | |
| MAIA | 200/364 (54,9 %) | 23,75 [11,86; 37,13] | 137/365 (37,5 %) | NA [37,35; NA] | 2,06 [1,53; 2,79] p<0,0001 | 1,47 [1,25; 1,72] p<0,0001 | 17,50 % [10,40 %; 24,50 %] p<0,0001 | 1,59 [1,28; 1,99] p<0,0001 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | | |
| MAIA | 14/364 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6 %) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,50; 2,37] p=0,8231 | 1,09 [0,52; 2,29] p=0,8226 | 0,30 % [-2,40 %; 3,00 %] p=0,8221 | 0,89 [0,41; 1,91] p=0,7588 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | | |
| MAIA | 1/364 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,06; 16,20] p=0,9986 | 1,00 [0,06; 16,46] p=0,9986 | 0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9985 | 0,97 [0,06; 15,50] p=0,9822 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | | |
| MAIA | 9/364 (2,5 %) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8 %) | NA [NA; NA] | 3,08 [0,82; 11,54] p=0,0806 | 3,02 [0,82; 11,15] p=0,0968 | 1,60 % [-0,20 %; 3,50 %] p=0,0789 | 2,27 [0,61; 8,44] p=0,2226 |

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

| UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 225 Ereignisse (61,8 %) und im Kontrollarm 167 Ereignisse (45,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,95 [1,45; 2,63]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,18; 1,55]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=16,20 % [9,10 %; 23,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,35 Monate im Behandlungsarm und 28,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,54 [1,26; 1,88]; $p<0,0001$).

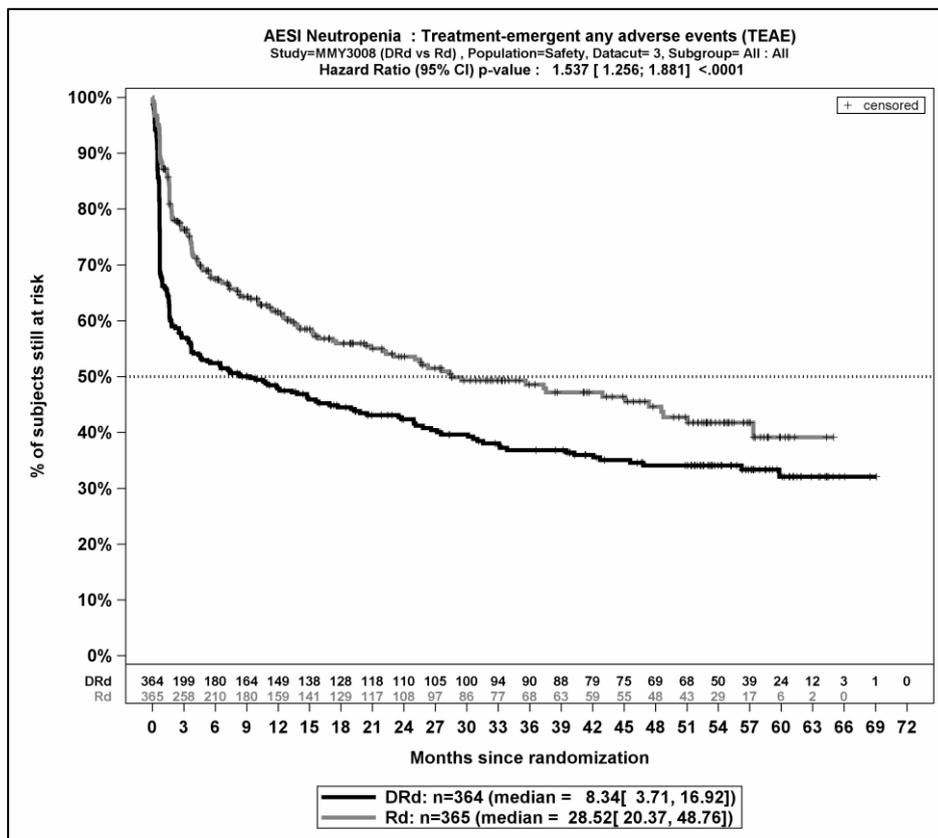
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 200 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 137 Ereignisse (37,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,06 [1,53; 2,79]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,25; 1,72]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=17,50 % [10,40 %; 24,50 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,75 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,59 [1,28; 1,99]; $p<0,0001$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (3,8 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,6 %). 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=0,89 [0,41; 1,91]; $p=0,7588$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,50]; $p=0,9822$).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (2,5 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,27 [0,61; 8,44]; $p=0,2226$).

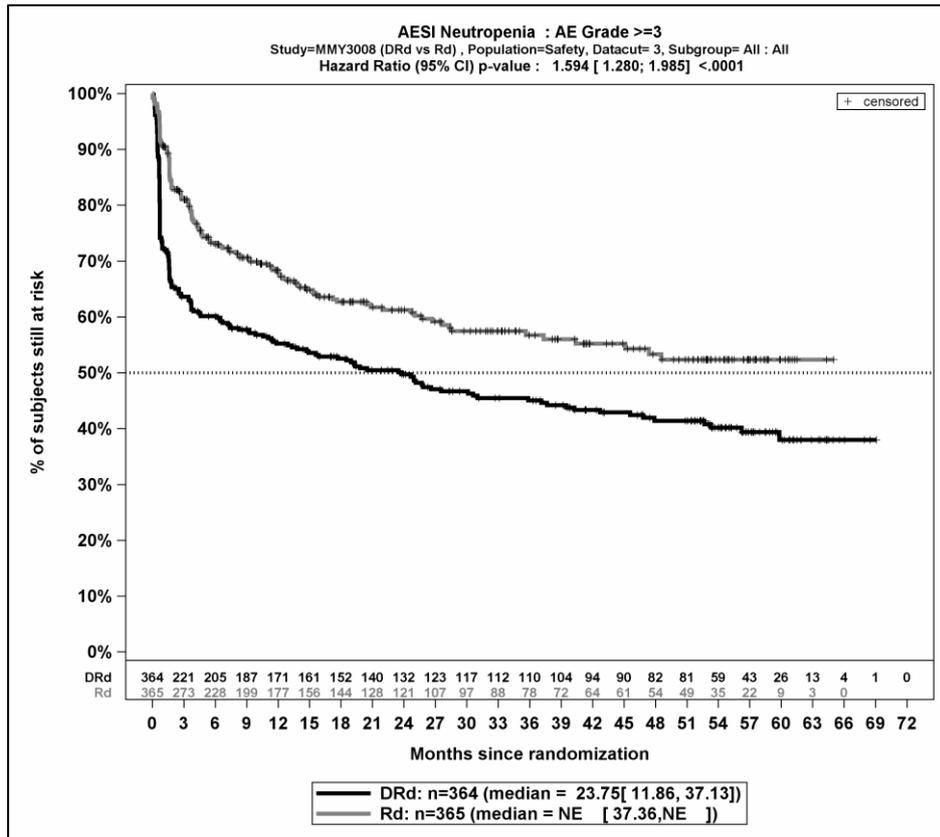
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-112, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-113, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-114, *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-115 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-116.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

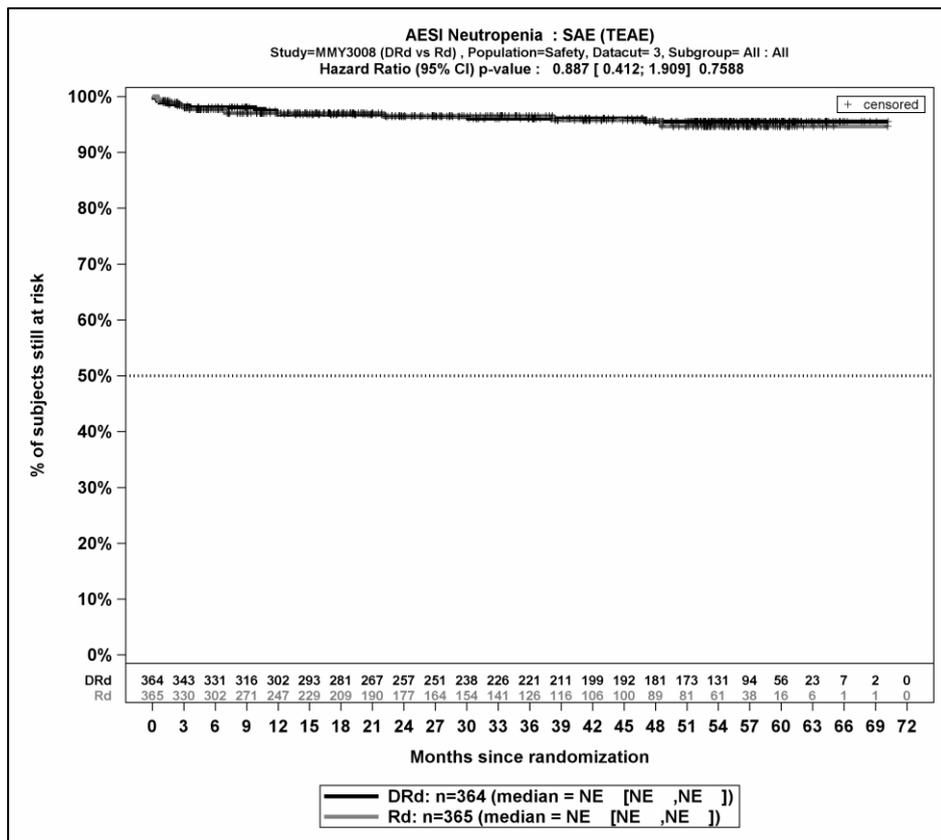
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

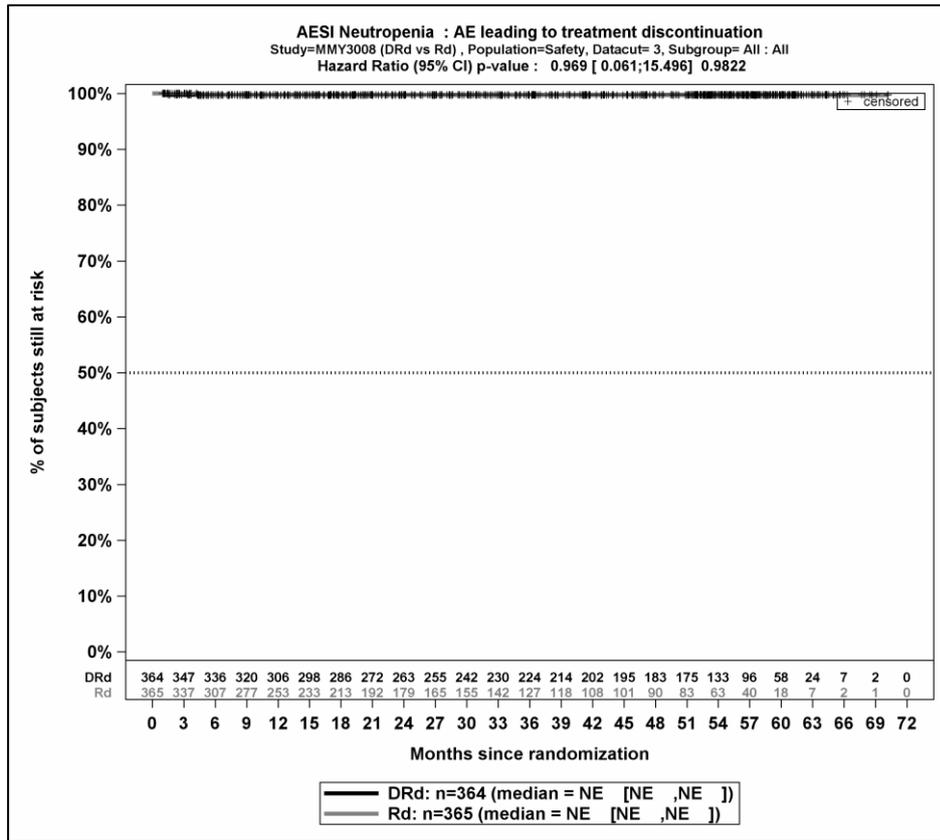
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

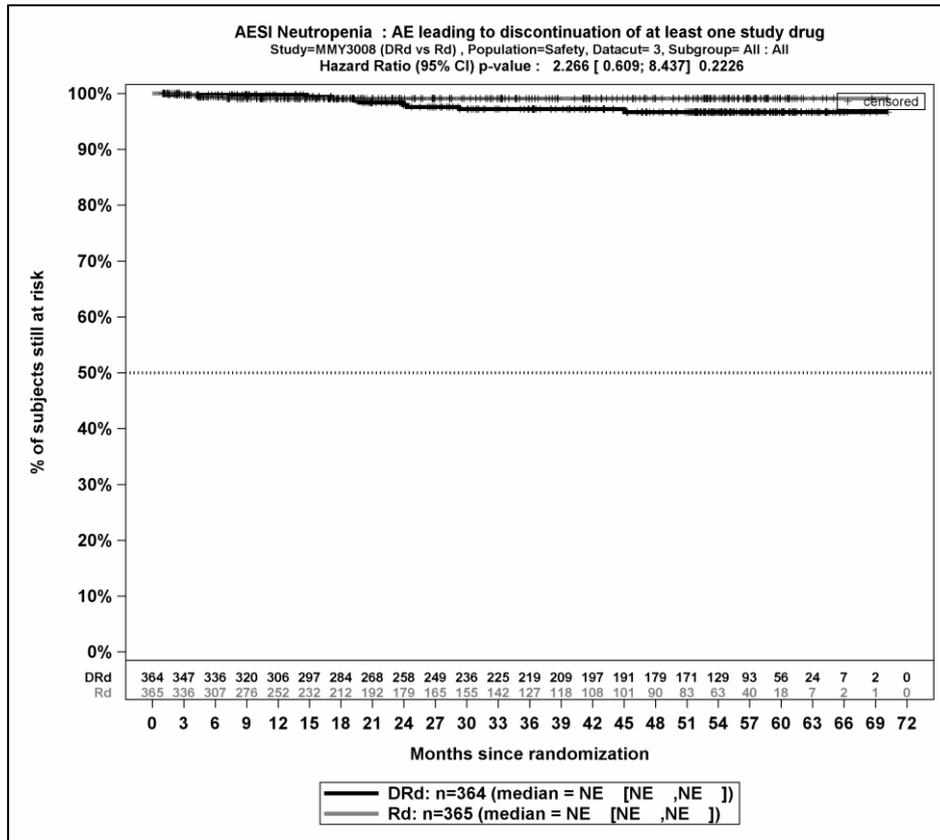
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UfE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt*

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - PT Aggregation Thrombozytopenie | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 79/364 (21,7 %) | NA [NA; NA] | 77/365 (21,1 %) | NA [NA; NA] | 1,05 [0,73; 1,50] p=0,7954 | 1,04 [0,79; 1,36] p=0,7945 | 0,80 % [-5,10 %; 6,60 %] p=0,7948 | 0,92 [0,67; 1,26] p=0,5959 |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 32/364 (8,8 %) | NA [NA; NA] | 34/365 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 0,95 [0,57; 1,58] p=0,8368 | 0,95 [0,61; 1,50] p=0,8365 | -0,40 % [-4,50 %; 3,70 %] p=0,8368 | 0,79 [0,48; 1,28] p=0,3385 |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1549 | NA [NA; NA] p=0,9964 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 2/364 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,14; 7,00] p=0,9924 | 0,99 [0,14; 6,97] p=0,9924 | 0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9924 | 0,77 [0,11; 5,47] p=0,7920 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5 %) | NA [NA; NA] | 1,99 [0,36; 10,99] p=0,4216 | 1,97 [0,37; 10,61] p=0,4298 | 0,50 % [-0,80 %; 1,80 %] p=0,4205 | 1,37 [0,25; 7,55] p=0,7161 |

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

| UE von besonderem Interesse - PT Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (21,7 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (21,1 %). 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=0,92 [0,67; 1,26]; p=0,5959).

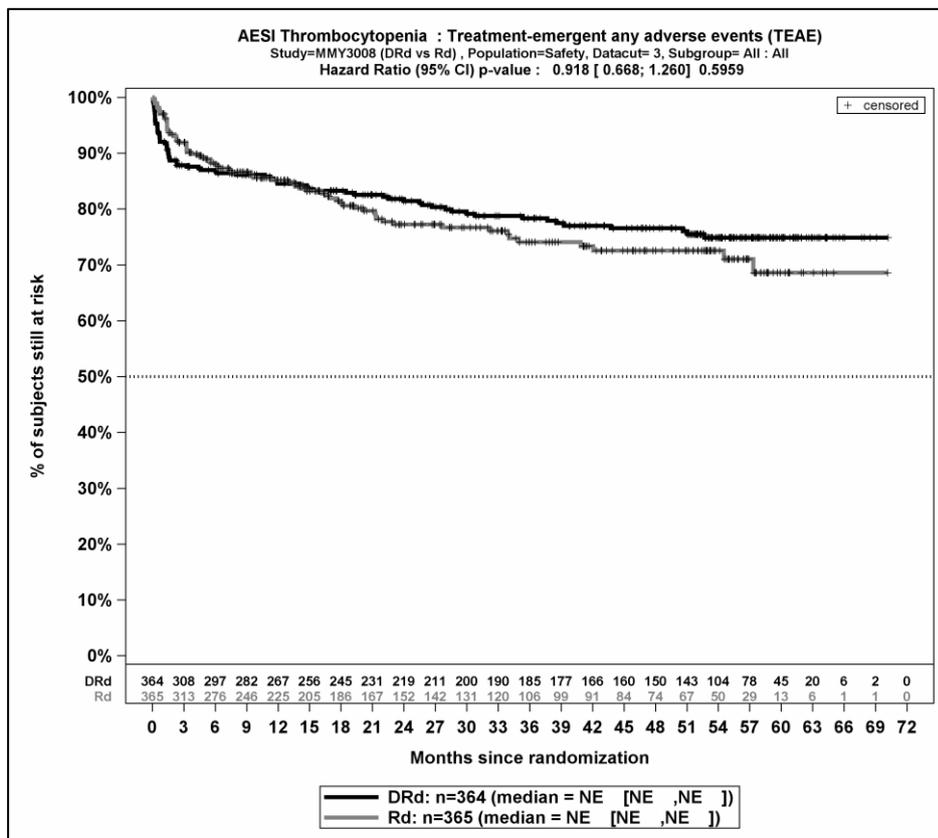
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (8,8 %) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (9,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,48; 1,28]; p=0,3385).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). 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=0,9964).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,11; 5,47]; p=0,7920).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,25; 7,55]; p=0,7161).

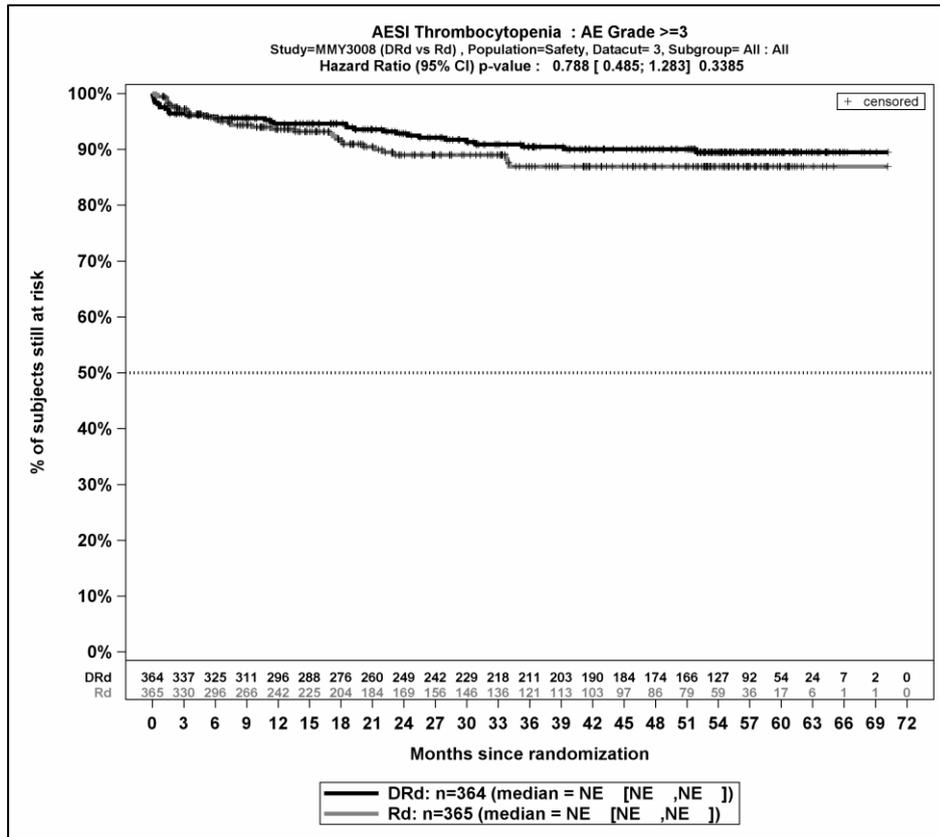
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-117, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-118, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-119, *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-120 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-121.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

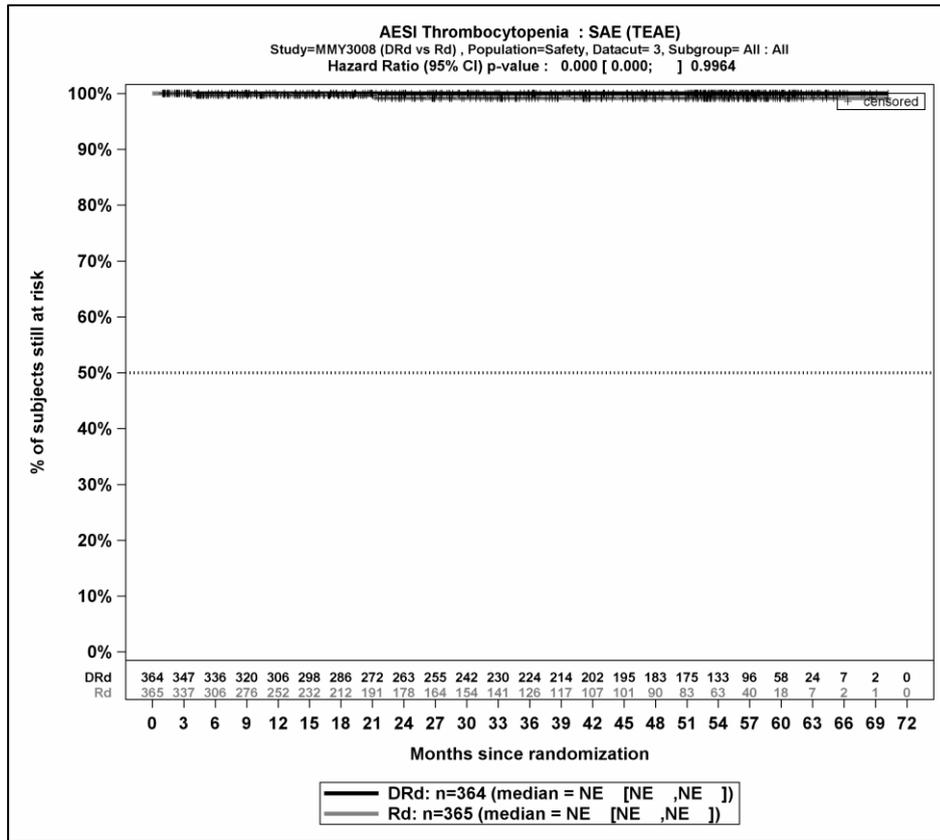
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

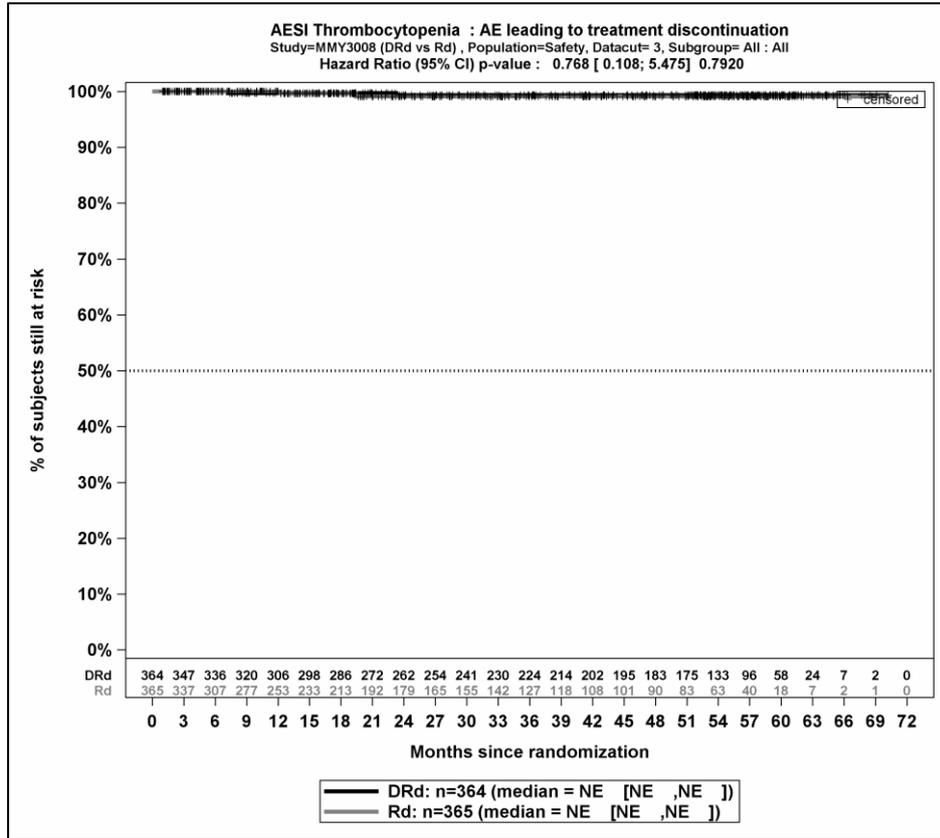
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

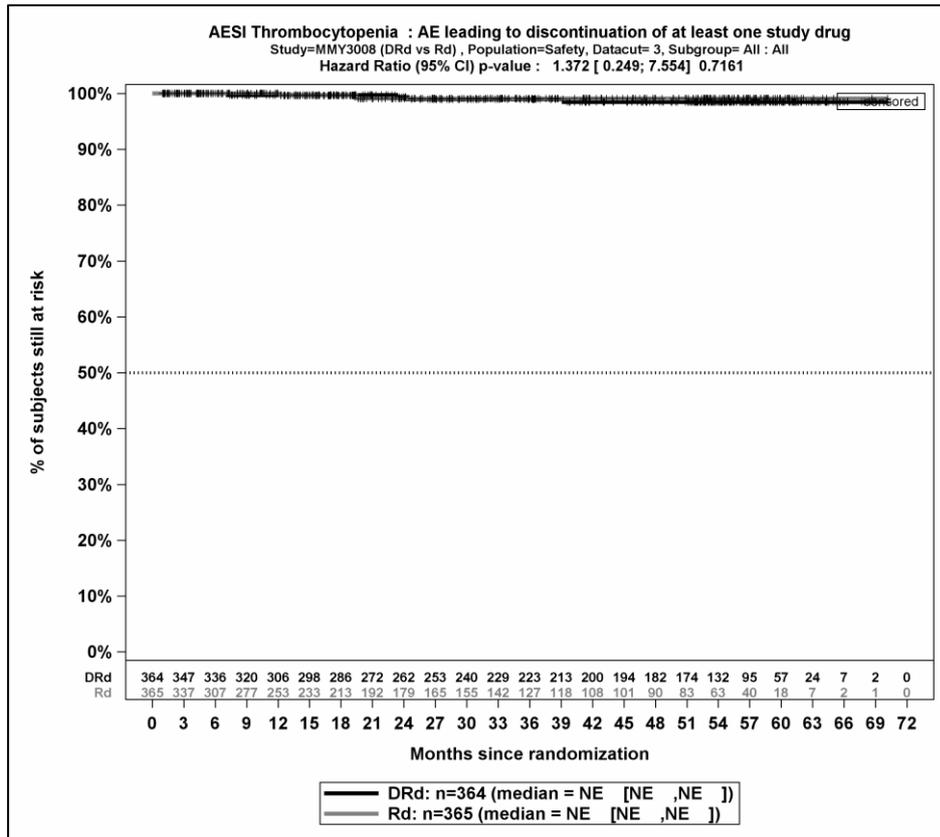
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UfE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - PT Aggregation Anämie | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 155/364 (42,6 %) | NA [39,39; NA] | 150/364 (41,2 %) | 47,34 [28,02; NA] | 1,06 [0,79; 1,42] p=0,7197 | 1,03 [0,87; 1,22] p=0,7187 | 1,30 % [-5,80 %; 8,40 %] p=0,7189 | 0,87 [0,69; 1,09] p=0,2326 |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 61/364 (16,8 %) | NA [NA; NA] | 79/365 (21,6 %) | NA [NA; NA] | 0,72 [0,50; 1,06] p=0,0940 | 0,78 [0,58; 1,04] p=0,0945 | -4,80 % [-10,50 %; 0,80 %] p=0,0924 | 0,61 [0,43; 0,85] p=0,0041 |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 6/364 (1,6 %) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 0,48 [0,18; 1,32] p=0,1487 | 0,50 [0,19; 1,31] p=0,1568 | -1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1465 | 0,43 [0,16; 1,15] p=0,0932 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140 | NA [NA; NA] p=0,9975 |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 4/364 (1,1 %) | NA [NA; NA] | 1/365 (0,3 %) | NA [NA; NA] | 3,98 [0,44; 35,94] p=0,1845 | 3,93 [0,44; 34,81] p=0,2190 | 0,80 % [-0,40 %; 2,00 %] p=0,1825 | 3,23 [0,36; 29,09] p=0,2955 |

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

| UE von besonderem Interesse - PT Aggregation <i>Anämie</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 155 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 150 Ereignisse (41,2 %). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 47,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,69; 1,09]; p=0,2326).

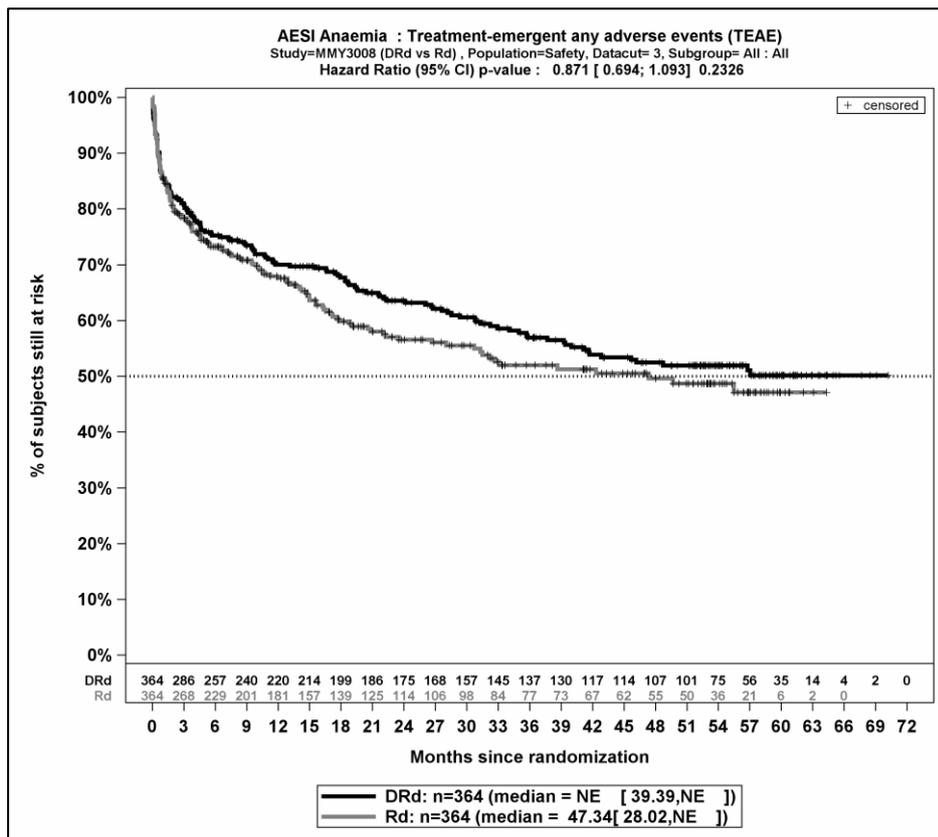
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (16,8 %) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (21,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,61 [0,43; 0,85]; p=0,0041).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,16; 1,15]; p=0,0932).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3140).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,23 [0,36; 29,09]; p=0,2955).

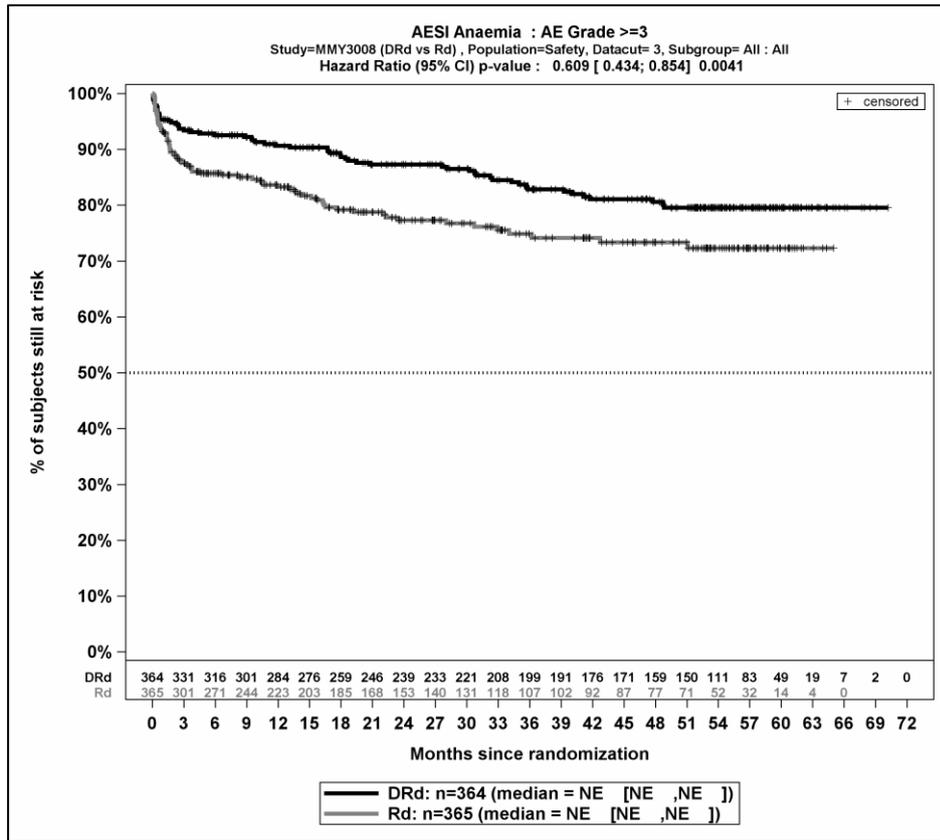
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-122, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-123, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-124, *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-125 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-126.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

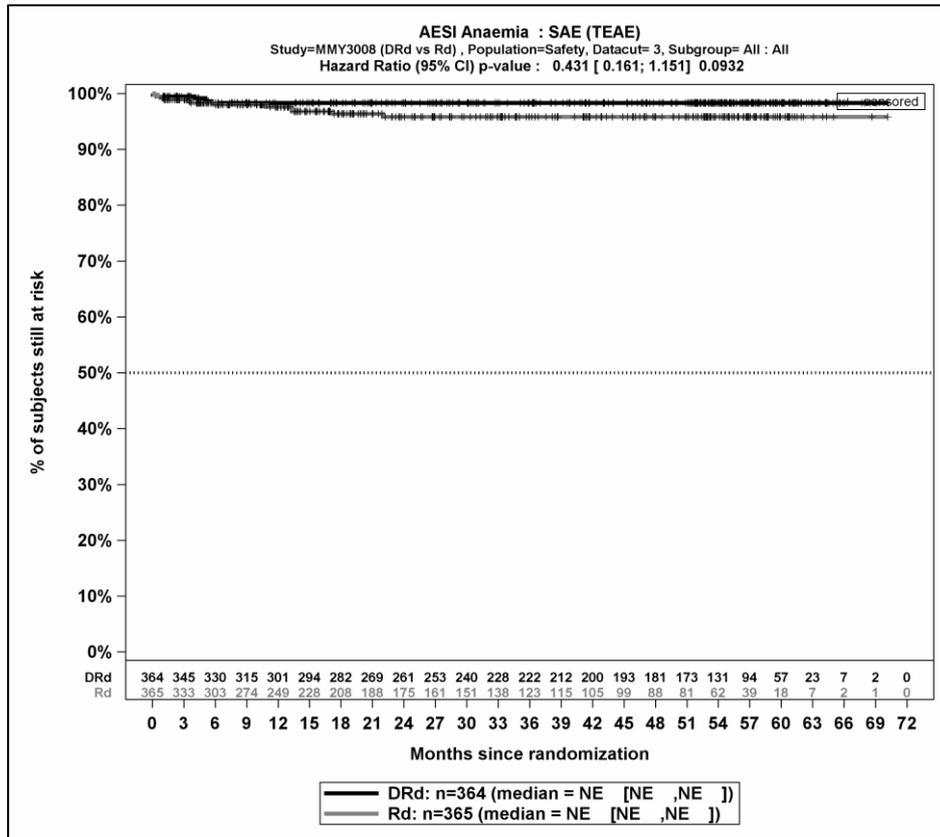
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

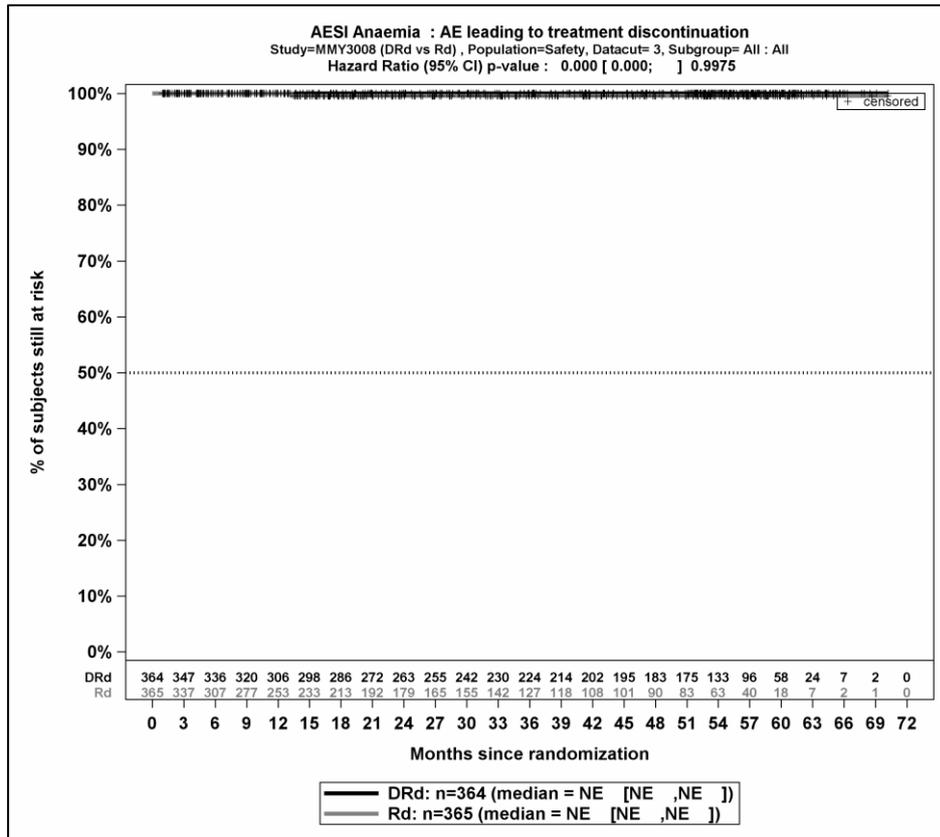
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

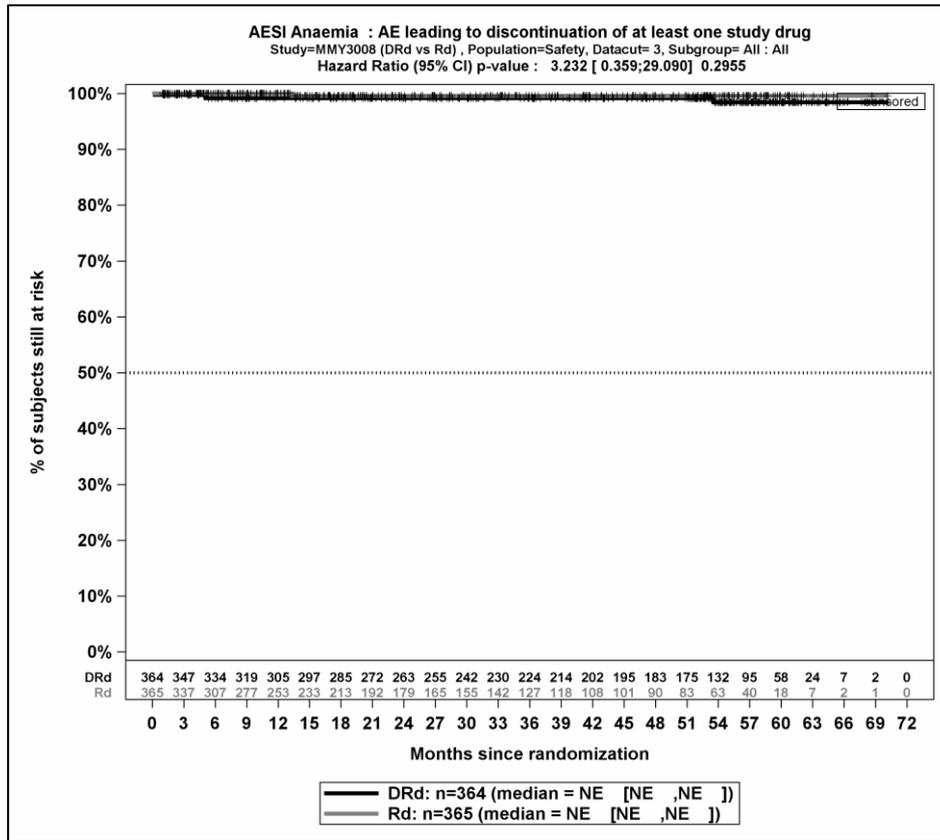
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT-Aggregation Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UfE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Lymphopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - PT Aggregation Lymphopenie | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 72/364 (19,8 %) | NA [NA; NA] | 48/365 (13,2 %) | NA [NA; NA] | 1,64 [1,10; 2,46] p=0,0147 | 1,51 [1,08; 2,10] p=0,0155 | 6,70 % [1,30 %; 12,00 %] p=0,0141 | 1,45 [1,00; 2,09] p=0,0482 |
| <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 60/364 (16,5 %) | NA [NA; NA] | 41/365 (11,2 %) | NA [NA; NA] | 1,57 [1,02; 2,41] p=0,0384 | 1,47 [1,02; 2,12] p=0,0399 | 5,30 % [0,30 %; 10,30 %] p=0,0379 | 1,41 [0,95; 2,10] p=0,0910 |
| <i>Schwerwiegende UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 0/364 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |

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

| UE von besonderem Interesse - PT Aggregation <i>Lymphopenie</i> | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (19,8 %) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (13,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,10; 2,46]; p=0,0147), das Relative Risiko (RR=1,51 [1,08; 2,10]; p=0,0155) und die Risikodifferenz (RD=6,70 % [1,30 %; 12,00 %]; p=0,0141) 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=1,45 [1,00; 2,09]; p=0,0482).

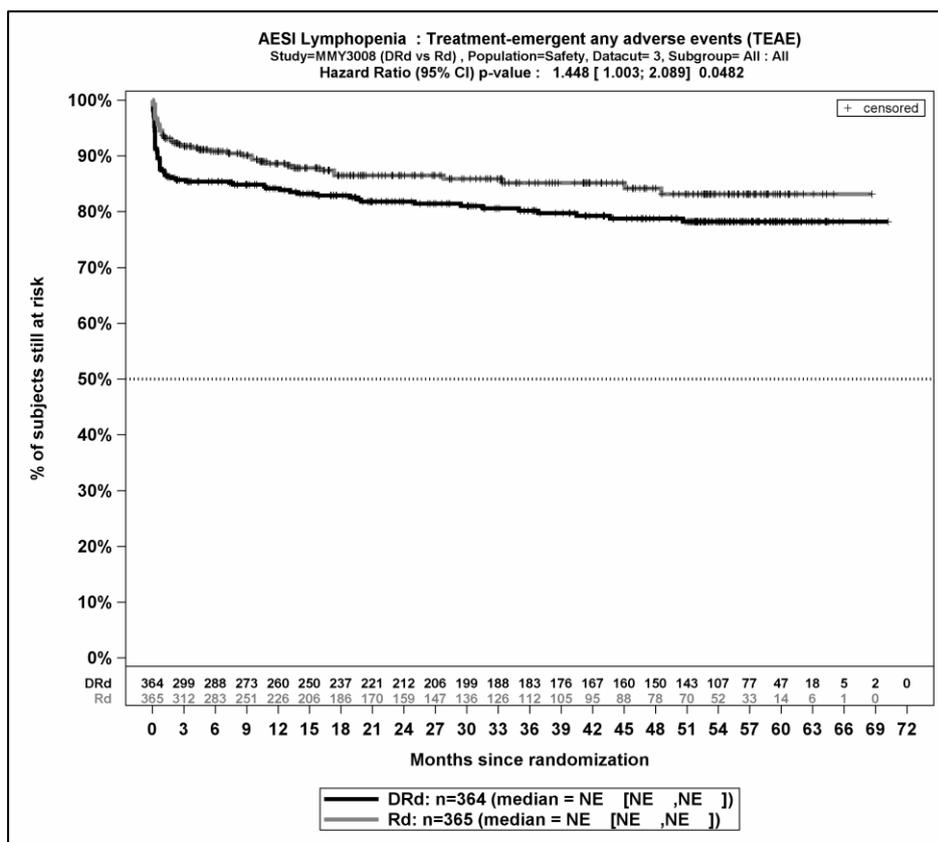
Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (16,5 %) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (11,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,57 [1,02; 2,41]; p=0,0384), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,02; 2,12]; p=0,0399) und die Risikodifferenz (RD=5,30 % [0,30 %; 10,30 %]; p=0,0379) 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=1,41 [0,95; 2,10]; p=0,0910).

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

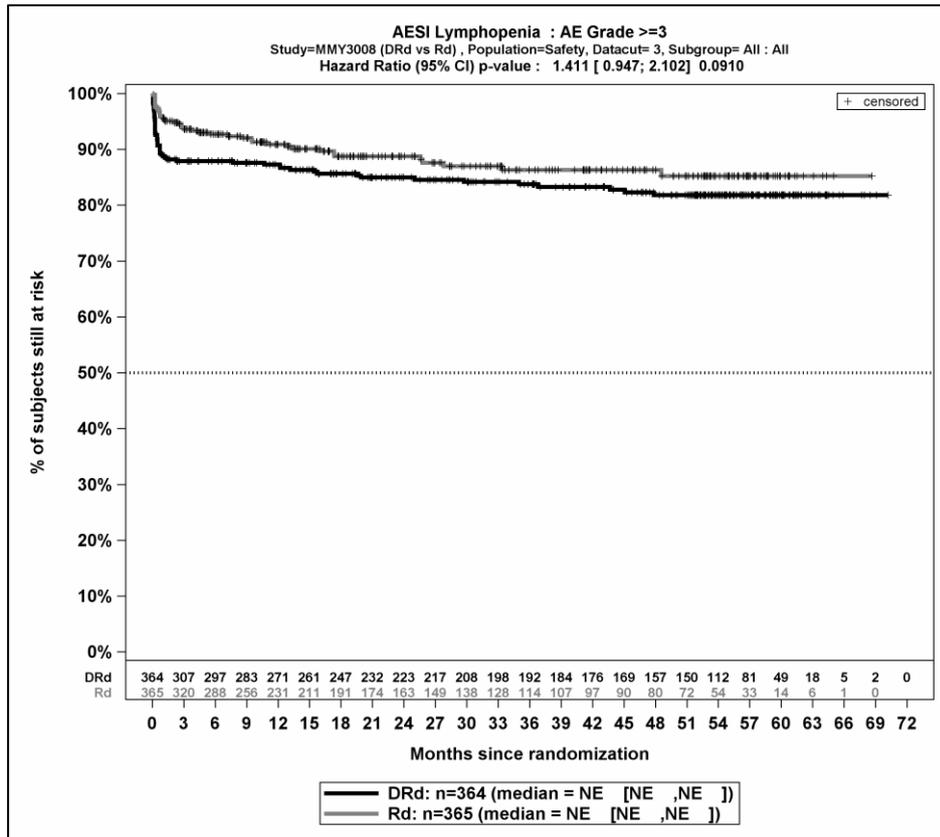
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie* in Abbildung 4-127 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie* in Abbildung 4-128. Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie*, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie* und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie* werden keine Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, da zum 3. Datenschnitt keine Ereignisse vorliegen.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

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

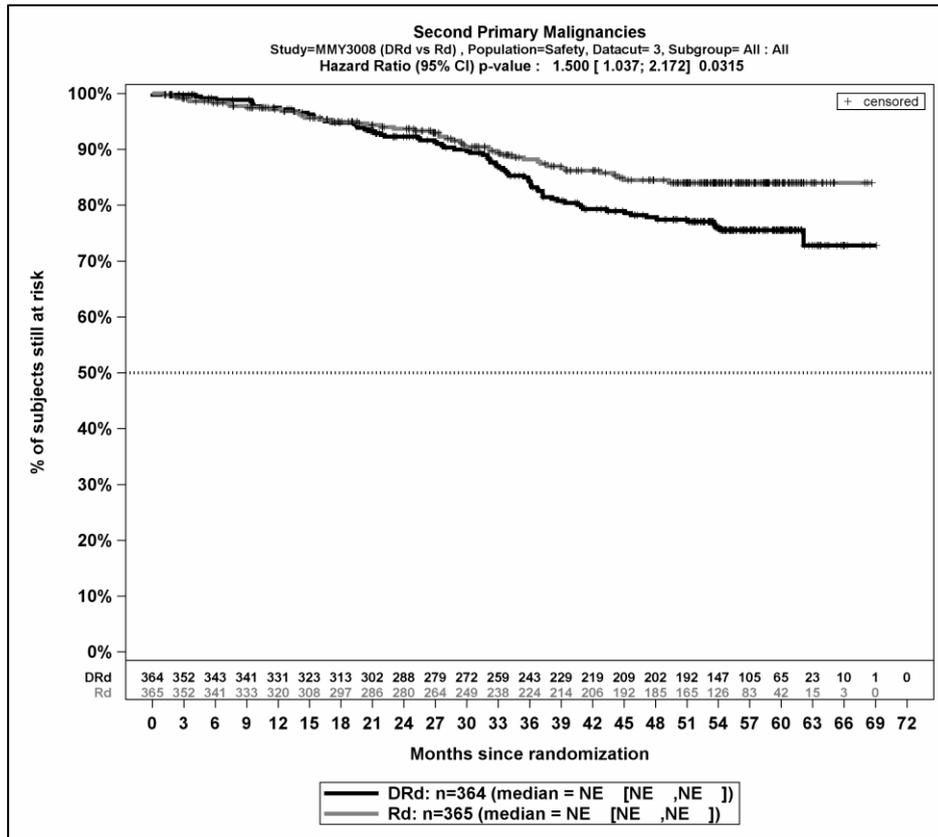
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 3. Datenschnitt (19.02.2021) | | | | | | | | |
| <i>Jegliche UE</i> | | | | | | | | |
| MAIA | 74/364 (20,3 %) | NA [NA; NA] | 46/365 (12,6 %) | NA [NA; NA] | 1,77 [1,19; 2,65] p=0,0049 | 1,61 [1,15; 2,26] p=0,0055 | 7,7% [2,4%; 13,1%] p=0,0046 | 1,50 [1,04; 2,17] p=0,0315 |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Die UE von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* werden anders als die anderen UE nicht bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert, sondern über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei wird lediglich das Eintreten des Ereignisses als solches unabhängig von dem Schweregrad nach CTCAE bestimmt. Auch eine Unterscheidung nach schwer/schwerwiegend wird hierbei nicht gemacht. Ebenso erfolgt keine Dokumentation darüber, ob infolge des Auftretens eines Sekundärmalignoms ein Therapieabbruch erfolgt. Daher werden hier nur die *Jeglichen UE* für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* dargestellt.

Zum 3. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (20,3 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (12,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,774 [1,187; 2,650]; p=0,0049), das Relative Risiko (RR=1,613 [1,151; 2,261]; p=0,0055) und die Risikodifferenz (RD=7,7 % [2,4 %; 13,1 %]; p=0,0046) 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=1,50 [1,04; 2,17]; p=0,0315).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* in Abbildung 4-129.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome*, Safety-Population, 3. Datenschnitt

Bei der Studie MAIA wurden für die folgenden *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* keine Ereignisse beobachtet:

- Interferenz mit Blutkompatibilitätstest
- Tumorlysesyndrom
- Intravaskuläre Hämolyse

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die in der Studie MAIA durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in der Tabelle 4-4 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-91 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

Tabelle 4 -91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^{a)}) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-Population ^{d)}) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|--|---|---|--|---|
| Gesamtüberleben | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |
| PFS | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |
| Gesamtansprechrare | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |
| Dauer des Ansprechens | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | • | • | • | • | • | • ^e | • | • | • | • | • | ○ |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^a) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-Population ^d) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|---|--|---|---|--|--|
| EQ-5D VAS | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | ● | ● | ● | ● | ● | ● ^e | ● | ● | ● | ● | ● | ○ |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | ● | ● | ● | ● | ● | ● ^e | ● | ● | ● | ● | ● | ○ |
| EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | ● | ● | ● | ● | ● | ● ^e | ● | ● | ● | ● | ● | ○ |
| Verträglichkeit | | | | | | | | | | | | |
| MAIA | ● | ● | ● | ● | ● ^e | ● | ● | ● ^e | ● ^e | ● ^e | ● ^e | ○ |

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

| | |
|--|---|
| <p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Ethnie (weiß vs. andere)</p> <p>Region (Nordamerika vs. andere)</p> <p>Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)</p> <p>Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^a)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)</p> <p>ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)</p> <p>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-Population ^d)</p> | <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder ULN < Gesamtbilirubin ≤ 1,5xULN), moderat (1,5xULN < Gesamtbilirubin ≤ 3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytopogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.</p> <p>c: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.</p> <p>d: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (52-54) aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p> |
|--|---|

Für die Studie MAIA werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen der Studie MAIA ist der Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.5.1 zu entnehmen.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den aktuellen Datenschnitt dargestellt (3. Datenschnitt).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten *Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Gesamtansprechrage, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sind im Folgenden für die Studie MAIA dargestellt.

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils \geq MCID 7 und \geq MCID 10 Punkte sowie \geq Schwellenwert 15 Punkte aufgeführt. Für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie MAIA und Effektmodifikatoren

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| Mortalität | | | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben ^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,2360 | 0,3282 | 0,3972 | 0,7535 | 0,9497 | 0,2196 | 0,6891 | 0,1571 | 0,4302 | 0,6899 | 0,1165 |
| Morbidität | | | | | | | | | | | |
| PFS ^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,5505 | 0,3383 | 0,9642 | 0,9006 | 0,8658 | 0,0841 | 0,3657 | 0,0177 | 0,7766 | 0,6663 | 0,0260 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression ^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,4464 | 0,3190 | 0,5430 | 0,9619 | 0,9251 | 0,0964 | 0,4617 | 0,0142 | 0,2537 | 0,7530 | 0,0298 |
| Gesamtansprechrte ^{a, c, i} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,9306 | 0,1209 | 0,6040 | 0,7212 | 0,3344 | 0,3180 | 0,2056 | 0,5774 | 0,8229 | 0,0006 | 0,1265 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen ^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,4154 | 0,2240 | 0,7317 | 0,7534 | 0,8659 | 0,0244 | 0,7267 | 0,7238 | 0,9341 | 0,0720 | 0,3569 |
| Dauer des Ansprechens ^{b, c, h} | | | | | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| MAIA | 0,6470 | 0,3666 | 0,6895 | 0,6865 | 0,9490 | 0,0153 | 0,3665 | 0,0041 | 0,2436 | 0,9268 | 0,0291 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,3593 | 0,2819 | 0,6471 | 0,6063 | 0,9300 | 0,1085 | 0,9719 | 0,0186 | 0,0541 | 0,1407 | 0,0225 |
| EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ MCID 7)^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,8296 | 0,4634 | 0,4757 | 0,7695 | 0,4548 | 0,7959 | 0,0590 | 0,3315 | 0,6966 | 0,4053 | 0,5832 |
| EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ MCID 10)^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,8142 | 0,3656 | 0,3875 | 0,4481 | 0,5054 | 0,6326 | 0,1749 | 0,5837 | 0,6807 | 0,3236 | 0,8070 |
| EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ Schwellenwert 15)^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,7800 | 0,9289 | 0,1871 | 0,4567 | 0,6945 | 0,7648 | 0,7877 | 0,4949 | 0,1907 | 0,5414 | 0,6962 |
| EQ-5D VAS (Verschlechterung ≥ MCID 7)^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6340 | 0,1470 | 0,3304 | 0,2167 | 0,3022 | 0,7796 | 0,3052 | 0,4921 | 0,4550 | 0,5343 | 0,4201 |
| EQ-5D VAS (Verschlechterung ≥ MCID 10)^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,4183 | 0,2969 | 0,3263 | 0,6816 | 0,8193 | 0,6146 | 0,2671 | 0,5781 | 0,5203 | 0,6321 | 0,4602 |
| EQ-5D VAS (Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15)^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,9954 | 0,0374 | 0,2075 | 0,9484 | 0,8065 | 0,9470 | 0,3698 | 0,3745 | 0,7963 | 0,7215 | 0,1230 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6545 | 0,5101 | 0,2112 | 0,3198 | 0,9677 | 0,5483 | 0,7303 | 0,6371 | 0,9720 | 0,7056 | 0,5559 |
| Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6855 | 0,9527 | 0,7805 | 0,6971 | 0,9025 | 0,2838 | 0,1115 | 0,0067 | 0,9428 | 0,4936 | 0,9138 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,2757 | 0,2593 | 0,6263 | 0,3073 | 0,2280 | 0,7204 | 0,9638 | 0,0242 | 0,5664 | 0,1044 | 0,1172 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,2834 | 0,7118 | 0,4496 | 0,8512 | 0,5046 | 0,2413 | 0,5365 | 0,1657 | 0,1058 | 0,3426 | 0,0704 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,1928 | 0,7411 | 0,3395 | 0,7956 | 0,4360 | 0,5869 | 0,6061 | 0,3510 | 0,4923 | 0,3492 | 0,4587 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,4974 | 0,5521 | 0,5844 | 0,8826 | 0,7327 | 0,5187 | 0,0374 | 0,0044 | 0,5220 | 0,7458 | 0,9478 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6776 | 0,7668 | 0,6809 | 0,3252 | 0,3347 | 0,6320 | 0,5648 | 0,0176 | 0,7677 | 0,6324 | 0,6619 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,2957 | 0,1823 | 0,1456 | 0,9083 | 0,3046 | 0,6093 | 0,8290 | 0,3229 | 0,4817 | 0,7838 | 0,4377 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,0040 | 0,2922 | 0,9814 | 0,8330 | 0,3339 | 0,5808 | 0,4293 | 0,1320 | 0,3212 | 0,8877 | 0,3550 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,4546 | 0,7458 | 0,8336 | 0,1128 | 0,3019 | 0,4433 | 0,7896 | 0,9381 | 0,4627 | 0,9948 | 0,0868 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,7376 | 0,1405 | 0,9395 | 0,5405 | 0,7938 | 0,3032 | 0,6255 | 0,8451 | 0,2599 | 0,4946 | 0,1909 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,0111 | 0,0638 | 0,5624 | 0,9353 | 0,4174 | 0,1316 | 0,6772 | 0,0522 | 0,2671 | 0,5544 | 0,3735 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,2153 | 0,4812 | 0,1791 | 0,6535 | 0,2112 | 0,1322 | 0,4482 | 0,4829 | 0,0808 | 0,3639 | 0,9262 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6816 | 0,5924 | 0,7754 | 0,2211 | 0,9555 | 0,9995 | 0,9282 | 0,5950 | 0,8808 | 0,6985 | 0,8734 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| MAIA | 0,4745 | 0,2705 | 0,4511 | 0,3517 | 0,4419 | 0,2977 | 0,4483 | 0,9270 | 0,1088 | 0,4801 | 0,0922 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,5353 | 0,1273 | 0,4927 | 0,8804 | 0,4331 | 0,8633 | 0,6440 | 0,0144 | 0,2175 | 0,7865 | 0,3561 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,1855 | 0,1314 | 0,3995 | 0,8379 | 0,1777 | 0,7548 | 0,8506 | 0,2136 | 0,2020 | 0,6169 | 0,6082 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,1167 | 0,7915 | 0,2370 | 0,8327 | 0,4107 | 0,3485 | 0,3062 | 0,6314 | 0,8739 | 0,2073 | 0,3207 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ^{a, c, h} | | | | | | | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,9528 | 0,5644 | 0,9340 | 0,1121 | 0,5242 | 0,8205 | 0,9550 | 0,7822 | 0,3864 | 0,9647 | 0,7375 |
| Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,9014 | 0,5203 | 0,3482 | 0,7456 | 0,3448 | 0,8608 | 0,3340 | 0,3365 | 0,4157 | 0,9359 | 0,5764 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,7466 | 0,7639 | 0,8626 | 0,8071 | 0,1648 | 0,1655 | 0,1899 | 0,0947 | 0,8947 | 0,5264 | 0,7587 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,3277 | 0,2931 | 0,1824 | 0,6241 | 0,8007 | 0,9001 | 0,7487 | 0,0409 | 0,8942 | 0,8129 | 0,0491 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,0835 | 0,0125 | 0,6178 | 0,1746 | 0,0429 | 0,5474 | 0,0518 | 0,0780 | 0,3507 | 0,0662 | 0,1126 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,7151 | 0,5926 | 0,2103 | 0,6886 | 0,8704 | 0,0411 | 0,7056 | 0,0642 | 0,3567 | 0,5076 | 0,2000 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,5957 | 0,6015 | 0,3729 | 0,7523 | 0,1534 | 0,4427 | 0,6375 | 0,7096 | 0,3080 | 0,7933 | 0,7869 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6402 | 0,4034 | 0,8928 | 0,0146 | 0,3846 | 0,4890 | 0,5213 | 0,7357 | 0,2002 | 0,1428 | 0,4753 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,9872 | 0,3421 | 0,9105 | 0,0157 | 0,2424 | 0,0915 | 0,8335 | 0,6804 | 0,8232 | 0,0481 | 0,0499 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,2751 | 0,0040 | 0,9334 | 0,1511 | 0,7132 | 0,1473 | 0,7026 | 0,3789 | 0,3464 | 0,2498 | 0,6944 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d) | ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) | Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG) | Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko) | ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|--|--|
| MAIA | 0,0275 | 0,1966 | 0,4955 | 0,4688 | 0,3150 | 0,7443 | 0,1888 | 0,3421 | 0,6425 | 0,0950 | 0,0279 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | | | | |
| MAIA | 0,6197 | 0,4947 | 0,5327 | 0,6035 | 0,6095 | 0,8261 | 0,9157 | 0,7796 | 0,1381 | 0,2248 | 0,8486 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR. c: 3. Datenschnitt (19.02.2021). d: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytopogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung. f: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. g: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. h: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe i: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs. versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52-54).</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.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität (ohne patientenberichtete Endpunkte)

Subgruppenanalyse zu Morbidität – PFS

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PFS

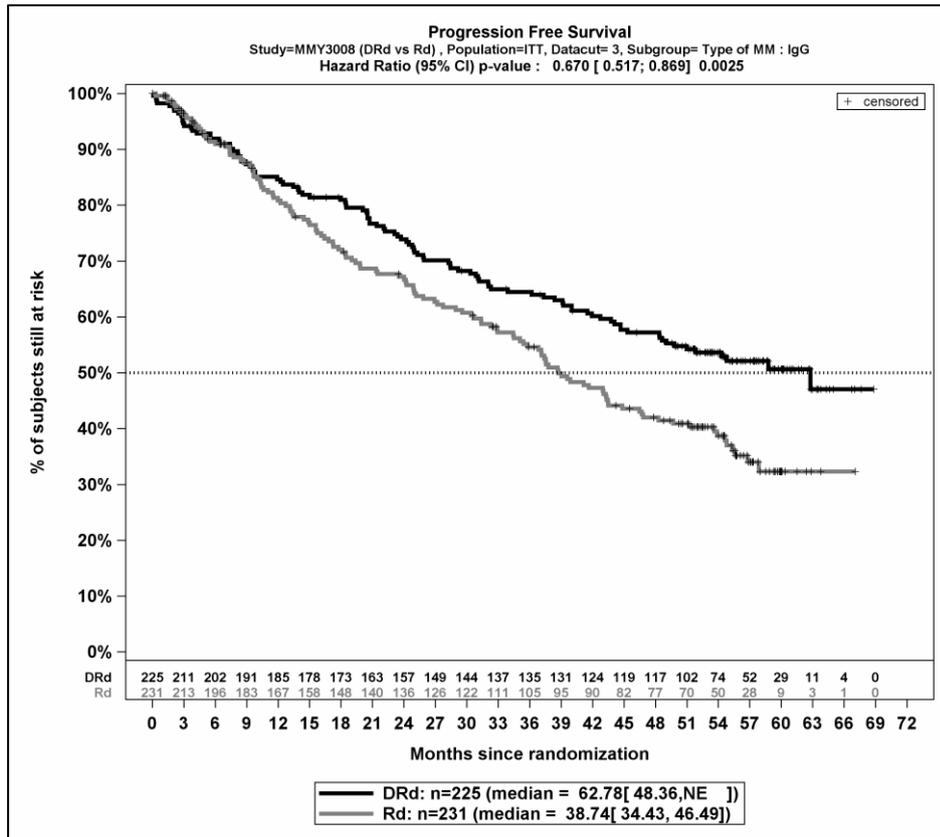
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| PFS, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 103/225 (45,8 %) | 62,78 [48,36; NA] | 129/231 (55,8 %) | 38,73 [34,43; 46,49] | 0,67 [0,52; 0,87] p=0,0025 | 0,0024 |
| Nicht-IgG | 30/74 (40,5 %) | NA [52,17; NA] | 52/76 (68,4 %) | 23,52 [16,46; 30,42] | 0,36 [0,23; 0,57] p<0,0001 | <0,0001 |
| PFS, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 145/305 (47,5 %) | 56,71 [44,68; NA] | 183/307 (59,6 %) | 32,85 [26,94; 38,67] | 0,60 [0,48; 0,75] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 15/63 (23,8 %) | NA [NA; NA] | 34/62 (54,8 %) | 44,65 [24,90; 54,80] | 0,28 [0,15; 0,52] p<0,0001 | <0,0001 |

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.</p> <p>f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0177. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,52; 0,87]; p=0,0025). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,23; 0,57]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0260. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,48; 0,75]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,15; 0,52]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

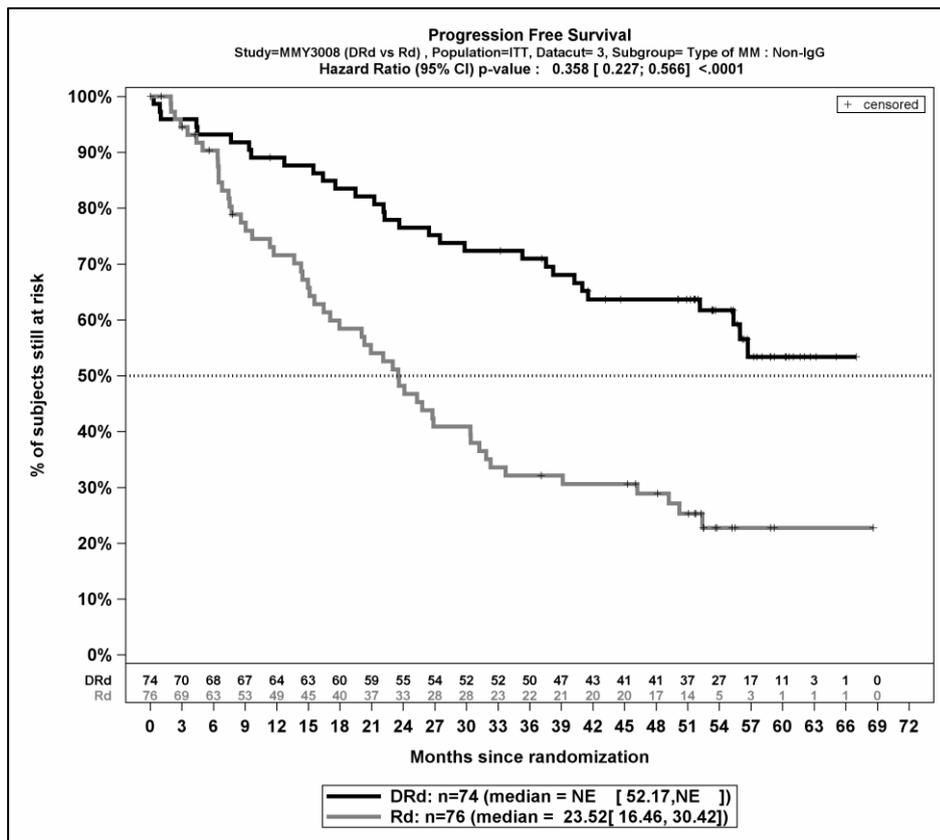
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-130 bis Abbildung 4-133.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

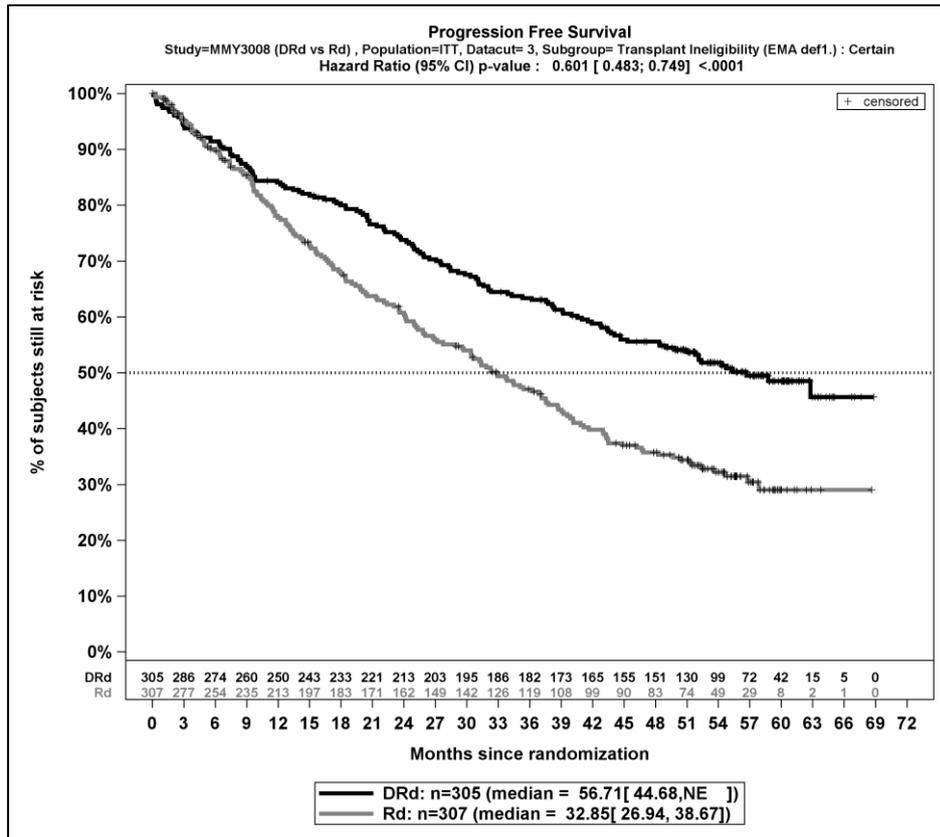
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

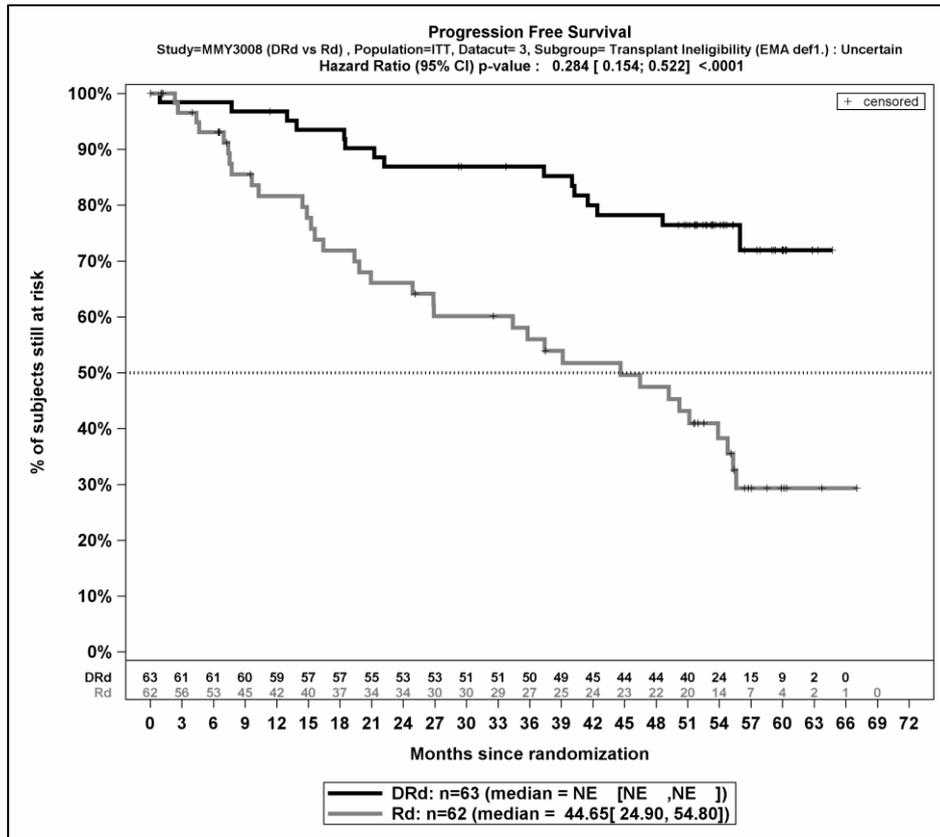
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

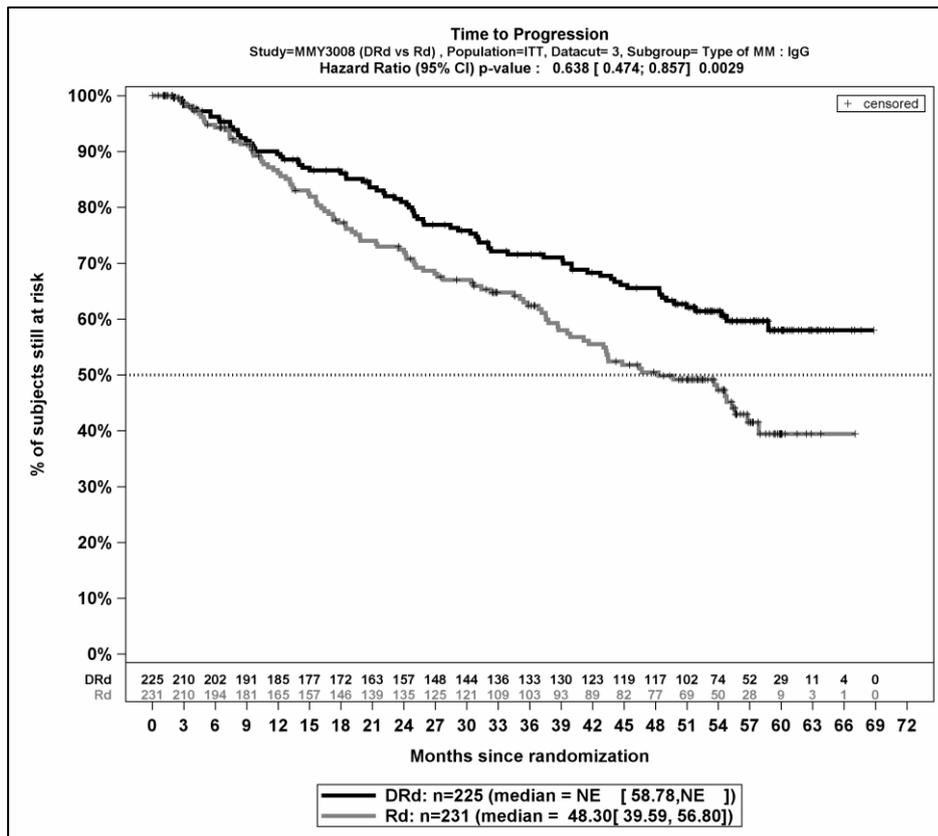
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 78/225 (34,7 %) | NA [58,78; NA] | 101/231 (43,7 %) | 48,30 [39,59; 56,80] | 0,64 [0,47; 0,86] p=0,0029 | 0,0027 |
| Nicht-IgG | 21/74 (28,4 %) | NA [56,71; NA] | 42/76 (55,3 %) | 26,78 [20,93; 39,16] | 0,30 [0,18; 0,52] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 103/305 (33,8 %) | NA [NA; NA] | 142/307 (46,3 %) | 40,15 [34,50; 48,30] | 0,54 [0,42; 0,70] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 12/63 (19,0 %) | NA [NA; NA] | 31/62 (50,0 %) | 49,22 [26,88; 55,33] | 0,24 [0,12; 0,47] p<0,0001 | <0,0001 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0142. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,47; 0,86]; p=0,0029). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,18; 0,52]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0298. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,42; 0,70]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein

signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,24 [0,12; 0,47]; $p < 0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

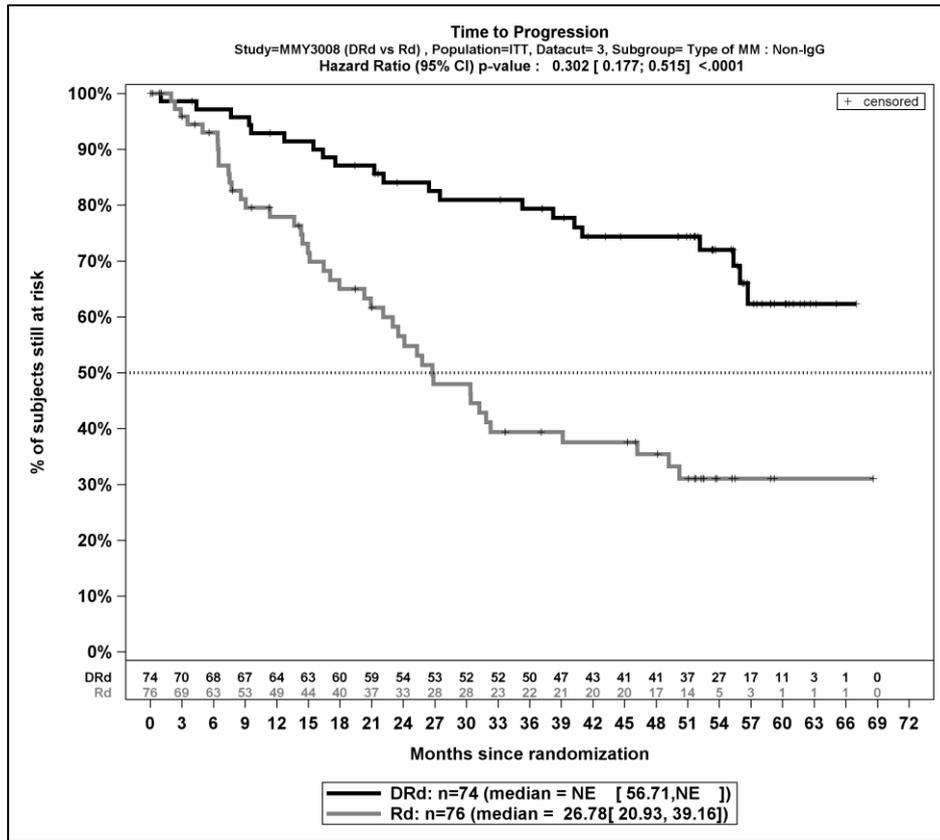
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-134 bis Abbildung 4-137.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

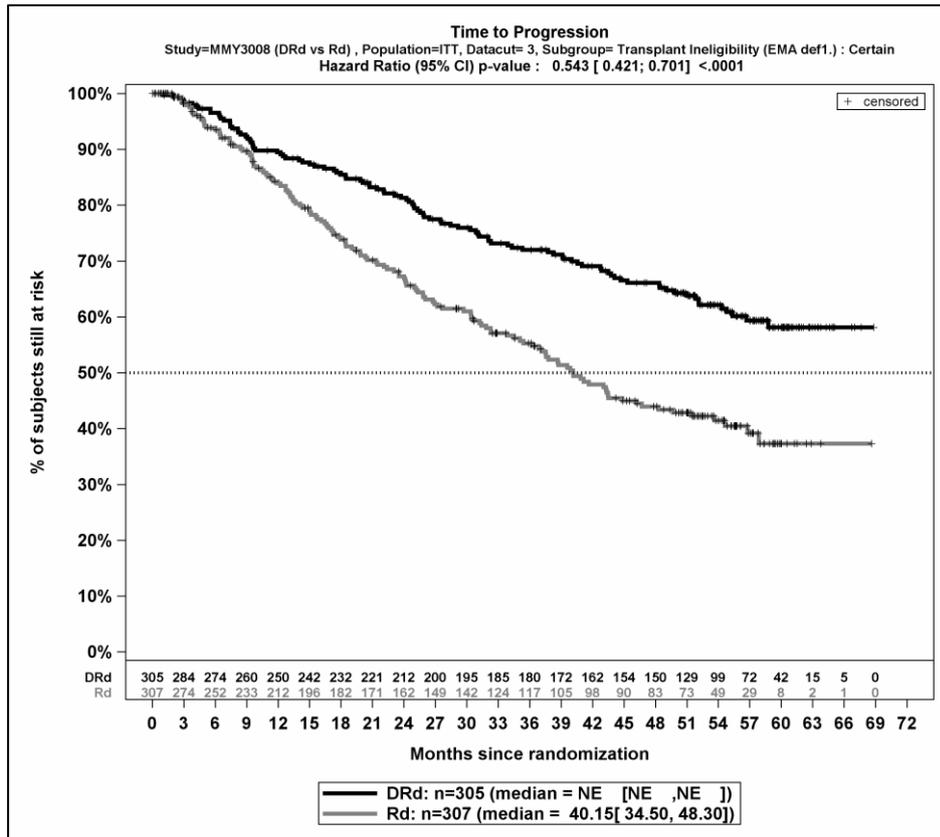
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

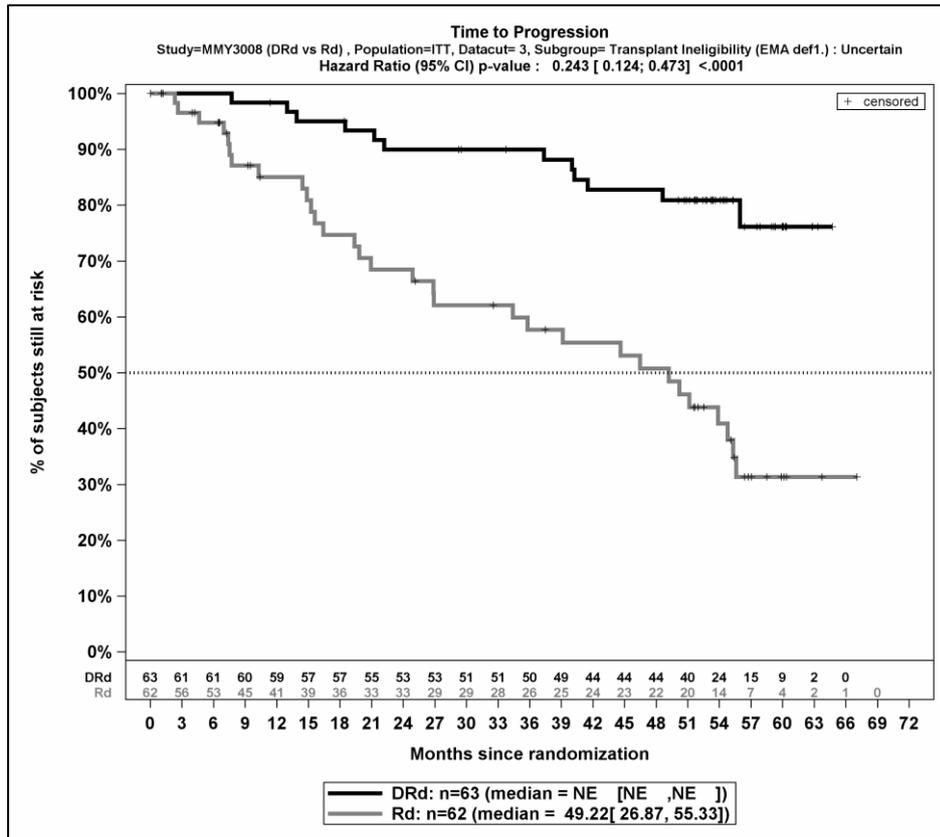
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Gesamtansprechrates (ITT)Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtansprechrates (ITT)*

| | D-Rd | Rd | D-Rd vs. Rd | | |
|---|--|--|--|--|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | OR [95 %-KI] p-Wert ^b | RR [95 %-KI] p-Wert ^b | RD [95 %-KI] p-Wert ^b |
| Gesamtansprechrates, Subgruppe: ECOG-PS | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 126/127 (99,2 %) | 106/123 (86,2 %) | 20,21 [2,65; 154,36] p<0,0001 | 1,15 [1,07; 1,24] p=0,0001 | 13,00 % [6,70 %; 19,30 %] p<0,0001 |
| ECOG-PS 1 | 166/178 (93,3 %) | 146/187 (78,1 %) | 3,88 [1,97; 7,67] p<0,0001 | 1,19 [1,10; 1,30] p<0,0001 | 15,20 % [8,20 %; 22,20 %] p<0,0001 |
| ECOG-PS ≥ 2 | 50/63 (79,4 %) | 49/59 (83,1 %) | 0,79 [0,32; 1,96] p=0,6045 | 0,96 [0,81; 1,13] p=0,6022 | -3,70 % [-17,50 %; 10,20 %] p=0,6017 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein $OR > 1$ zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtansprechrates (ITT)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0006. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=20,21$ [2,65; 154,36]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *ECOG-PS 1* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=3,88$ [1,97; 7,67]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *ECOG-PS ≥ 2* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,79$ [0,32; 1,96]; $p=0,6045$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

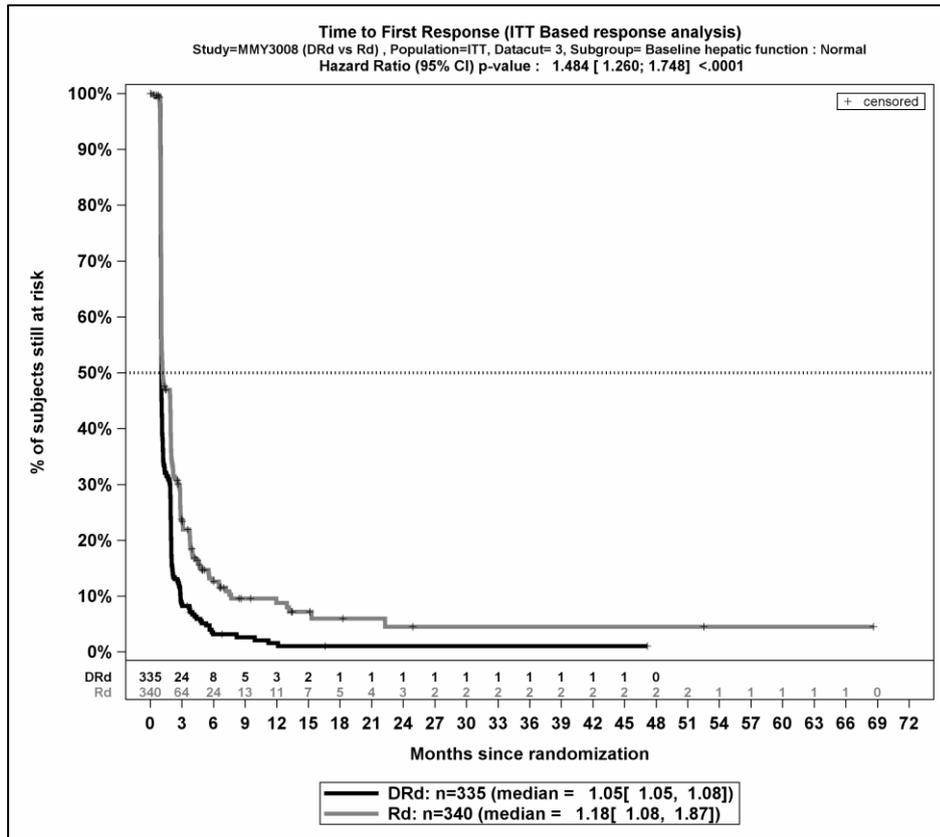
Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT-Population)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT-Population), Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 312/335 (93,1 %) | 1,05 [1,05; 1,08] | 281/340 (82,6 %) | 1,18 [1,08; 1,87] | 1,48 [1,26; 1,75] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt ^e | 29/3 (93,5 %) | 1,02 [0,99; 1,05] | 20/29 (69,0 %) | 2,89 [1,05; 3,75] | 2,52 [1,38; 4,61] p=0,0026 | 0,0007 |
| <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. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test. e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin \leq1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin\leq3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0244. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [1,26; 1,75]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,52 [1,38; 4,61]; p=0,0026). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

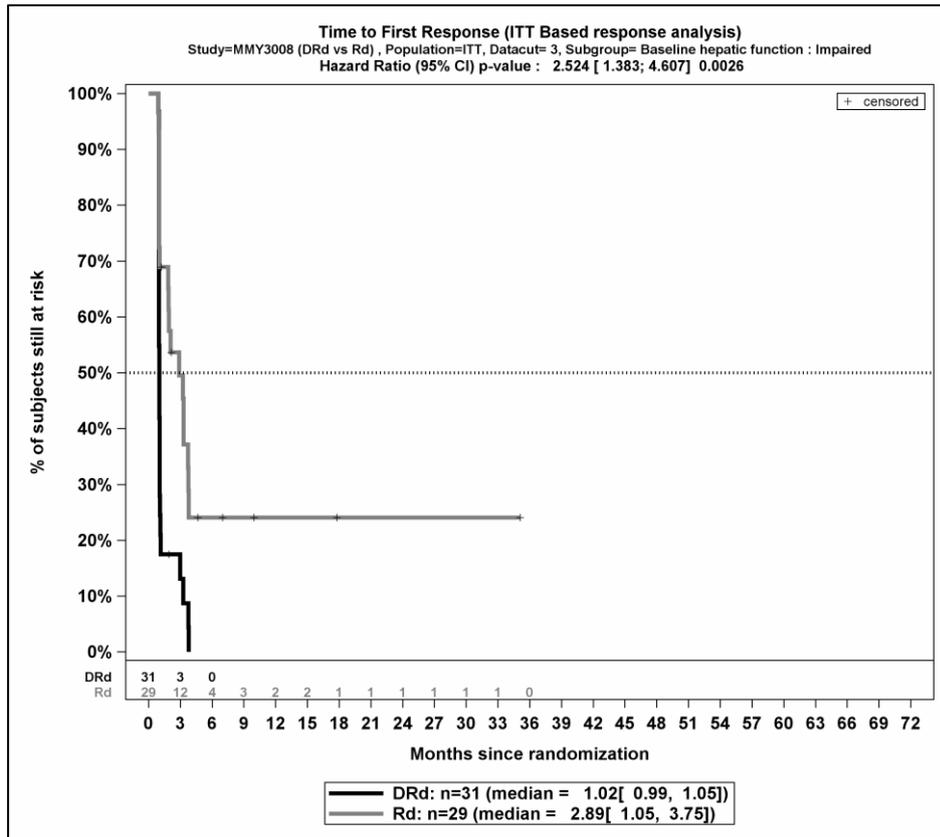
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-138 bis Abbildung 4-139.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 3. Datenschnitt

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des Ansprechens

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens* (Population mit bewertbarem Ansprechen)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 96/312 (30,8 %) | NA [NA; NA] | 139/281 (49,5 %) | 41,66 [36,20; 52,60] | 0,46 [0,35; 0,60] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt ^e | 13/29 (44,8 %) | 42,81 [16,46; NA] | 7/20 (35,0 %) | NA [18,43; NA] | 1,48 [0,59; 3,71] p=0,4077 | 0,4048 |
| Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 74/209 (35,4 %) | NA [NA; NA] | 83/191 (43,5 %) | 53,59 [41,66; NA] | 0,70 [0,51; 0,96] p=0,0280 | 0,0272 |
| Nicht-IgG | 20/70 (28,6 %) | NA [55,69; NA] | 37/62 (59,7 %) | 25,95 [19,35; 44,32] | 0,28 [0,16; 0,49] p<0,0001 | <0,0001 |
| Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population ^f | 97/281 (34,5 %) | NA [NA; NA] | 119/252 (47,2 %) | 41,66 [36,57; 53,62] | 0,58 [0,44; 0,76] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht-EMA-Population ^g | 12/61 (19,7 %) | NA [NA; NA] | 27/49 (55,1 %) | 49,25 [31,24; 54,37] | 0,25 [0,13; 0,49] p<0,0001 | <0,0001 |

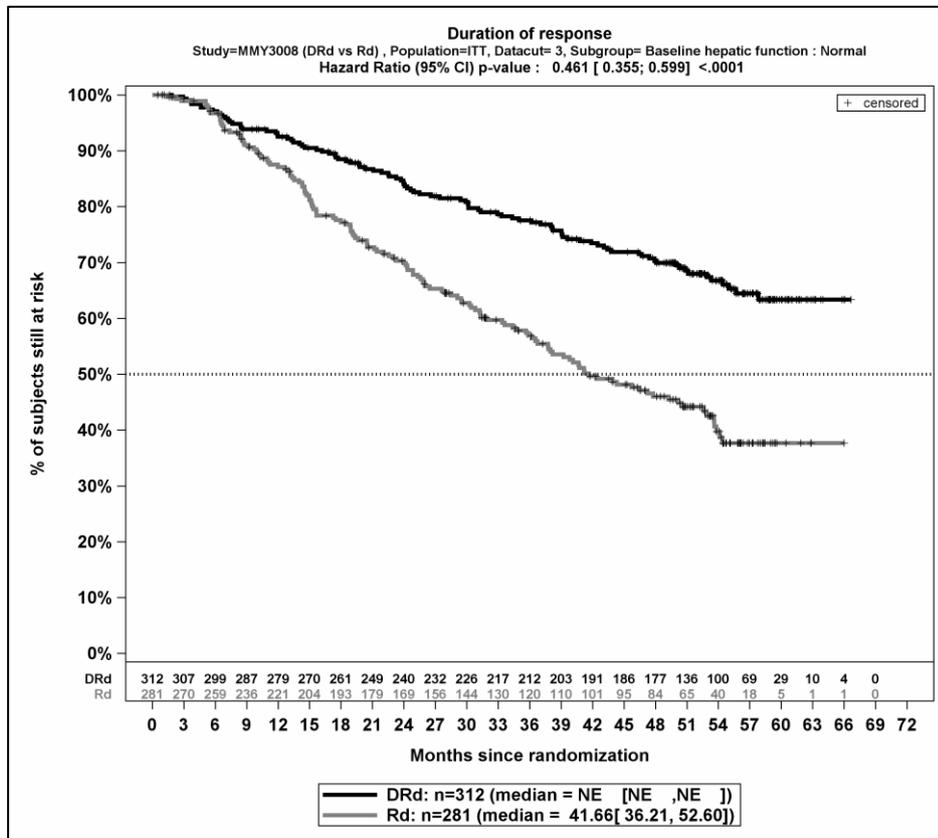
| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test. e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST $>$ULN oder ULN $<$ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ULN), moderat ($1,5 \times$ULN $<$ Gesamtbilirubin $\leq 3 \times$ULN), schwer (Gesamtbilirubin $> 3 \times$ULN). f: Patienten < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥ 70 Jahre. g: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0153. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,35; 0,60]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,59; 3,71]; $p = 0,4077$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0041. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,51; 0,96]; $p = 0,0280$). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,16; 0,49]; $p < 0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0291. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,44; 0,76]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,25 [0,13; 0,49]; $p < 0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

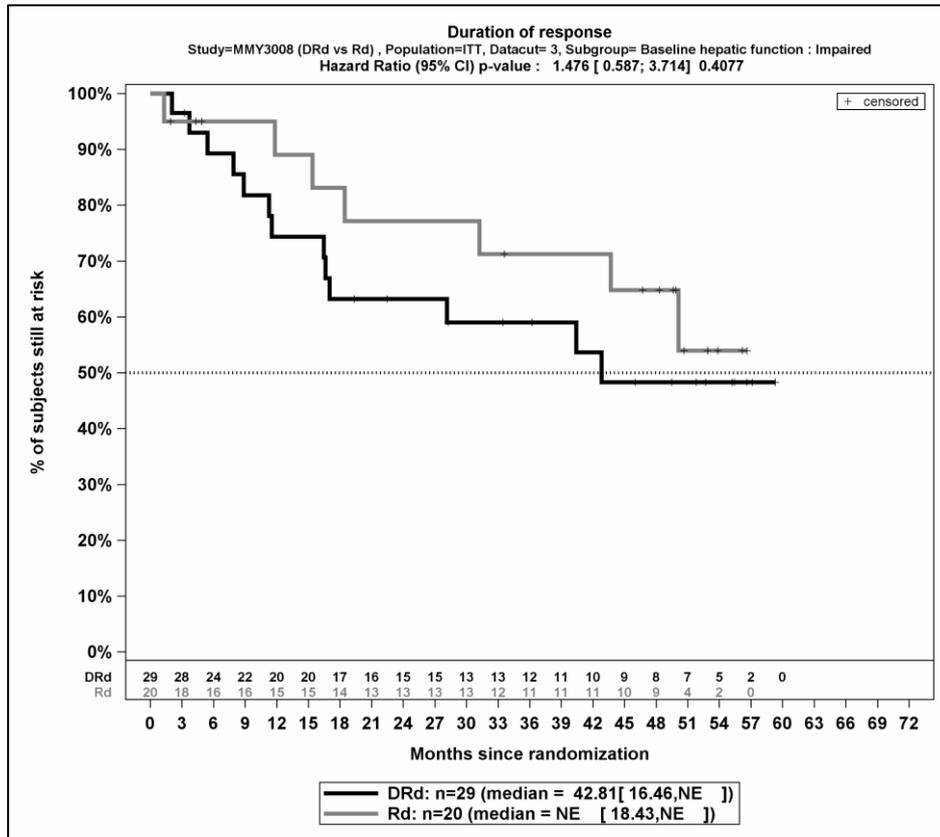
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* der Studie MAIA für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-140 bis Abbildung 4-145.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

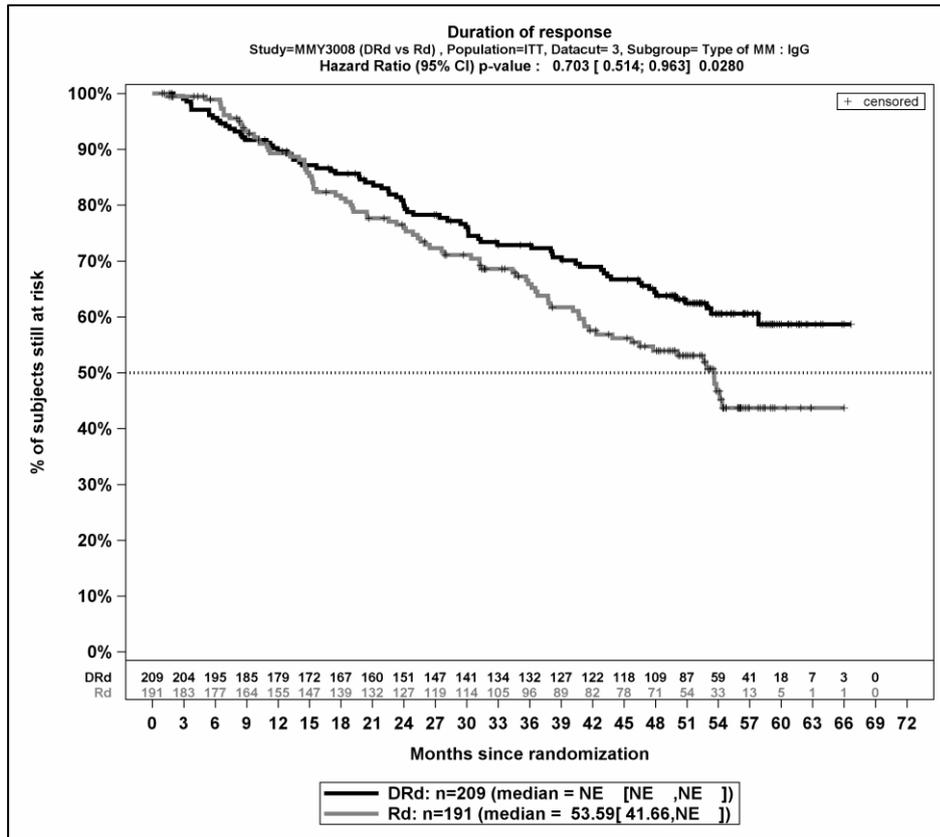
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

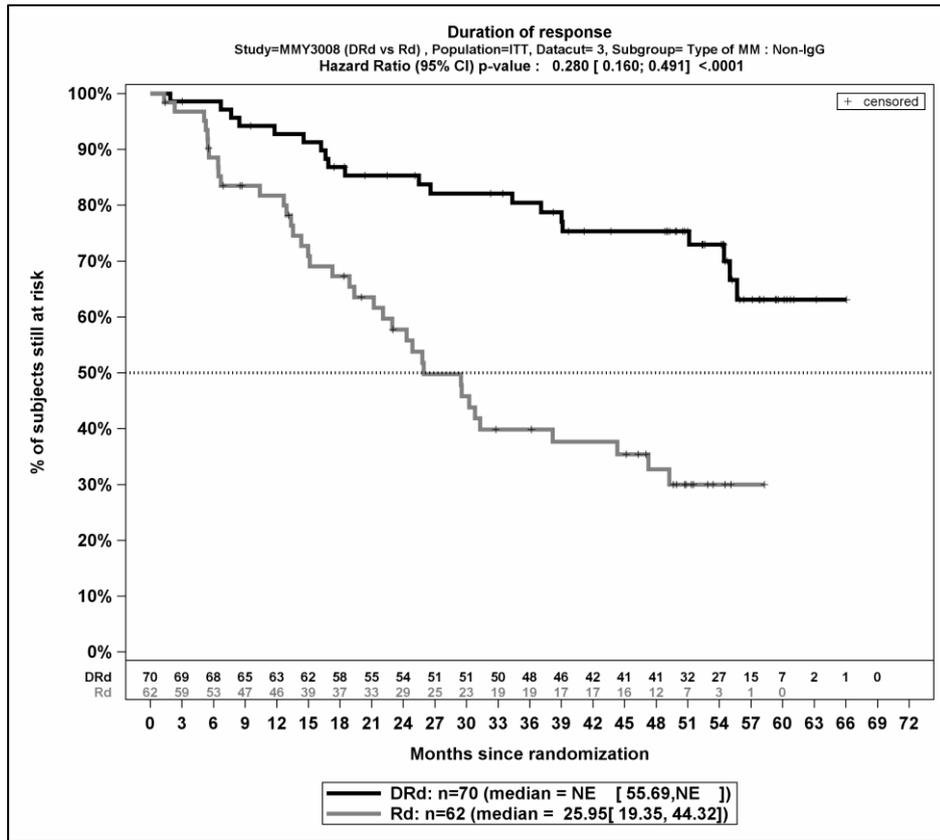
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

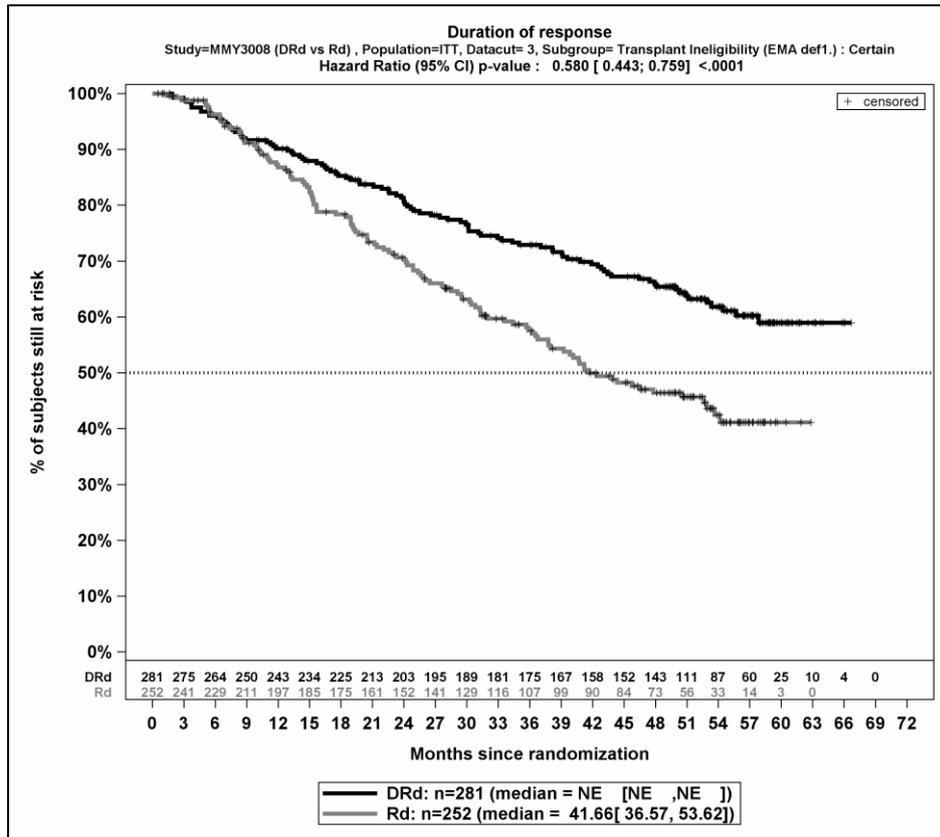
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

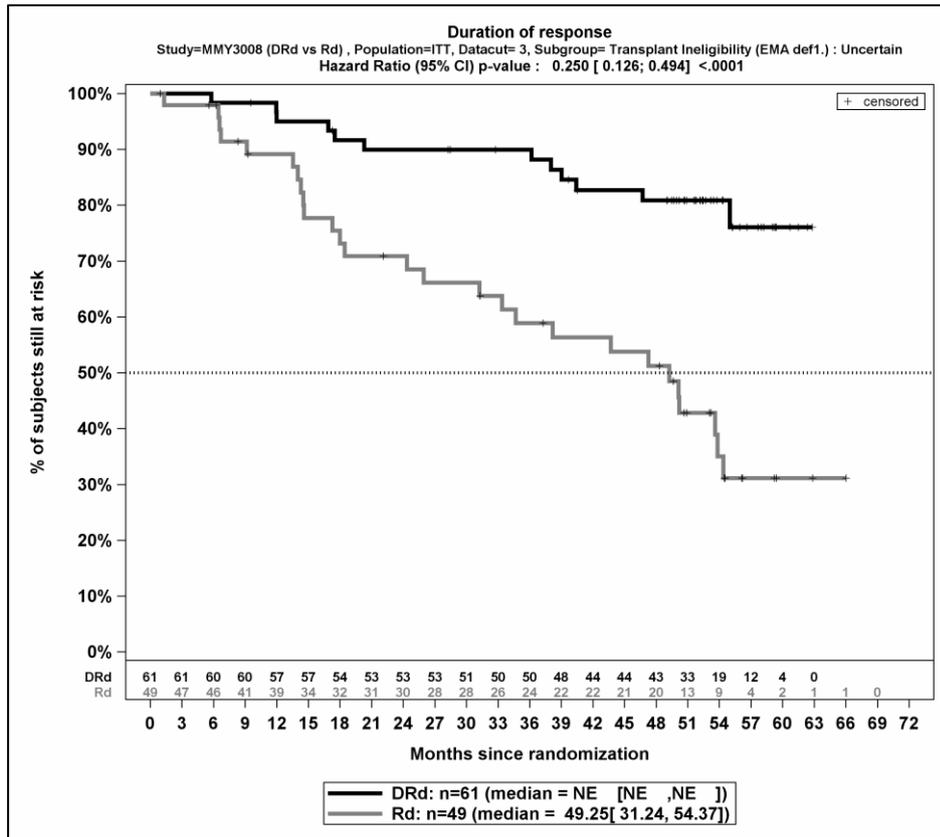
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *EMA-Definition*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *EMA-Definition*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

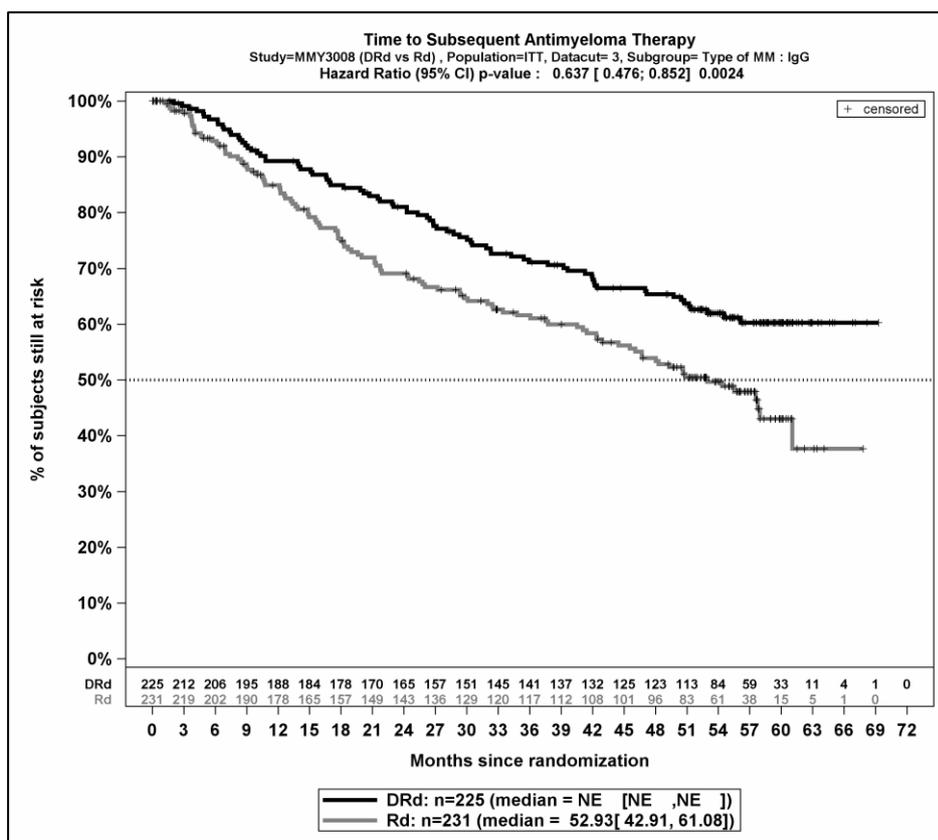
Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | HR [95 %-KI] p-Wert ^c | Log-rank p-Wert ^d |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 79/225 (35,1 %) | NA [NA; NA] | 108/231 (46,8 %) | 52,93 [42,91; 61,08] | 0,64 [0,48; 0,85] p=0,0024 | 0,0022 |
| Nicht-IgG | 22/74 (29,7 %) | NA [59,14; NA] | 45/76 (59,2 %) | 29,18 [19,68; 40,41] | 0,31 [0,18; 0,51] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 106/305 (34,8 %) | NA [NA; NA] | 157/307 (51,1 %) | 42,41 [32,56; 50,86] | 0,53 [0,41; 0,68] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 13/63 (20,6 %) | NA [NA; NA] | 37/62 (59,7 %) | 39,69 [25,46; 55,52] | 0,24 [0,13; 0,45] p<0,0001 | <0,0001 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0186. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,48; 0,85]; p=0,0024). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,18; 0,51]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0225. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,41; 0,68]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,24 [0,13; 0,45]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

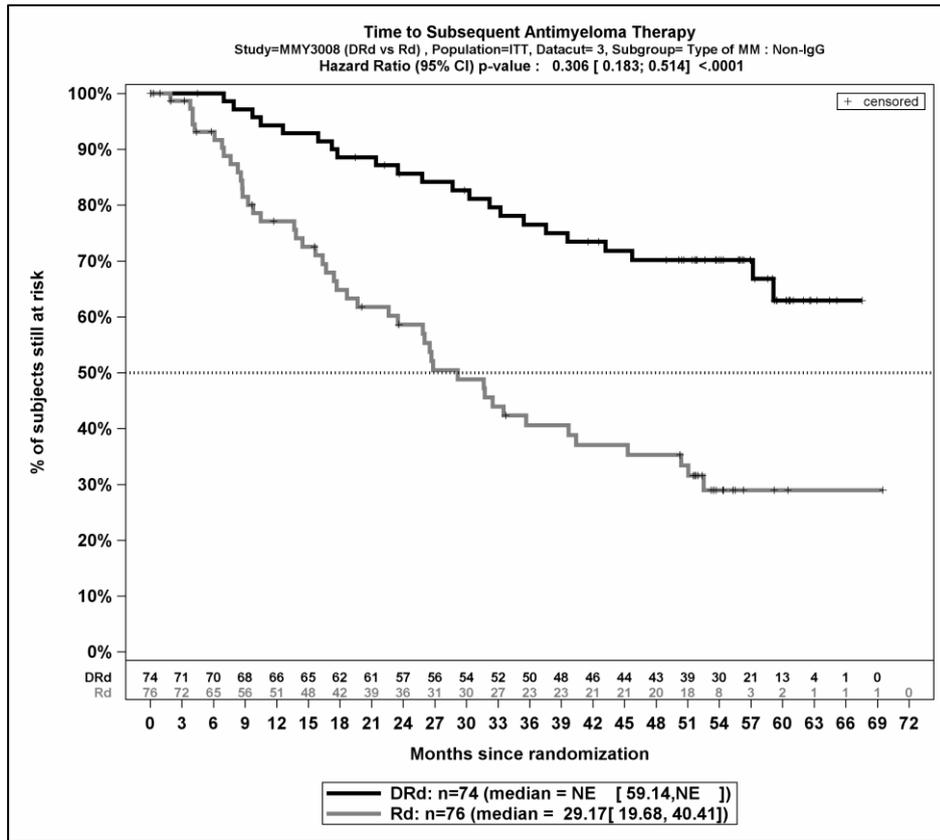
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-146 bis Abbildung 4-149.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

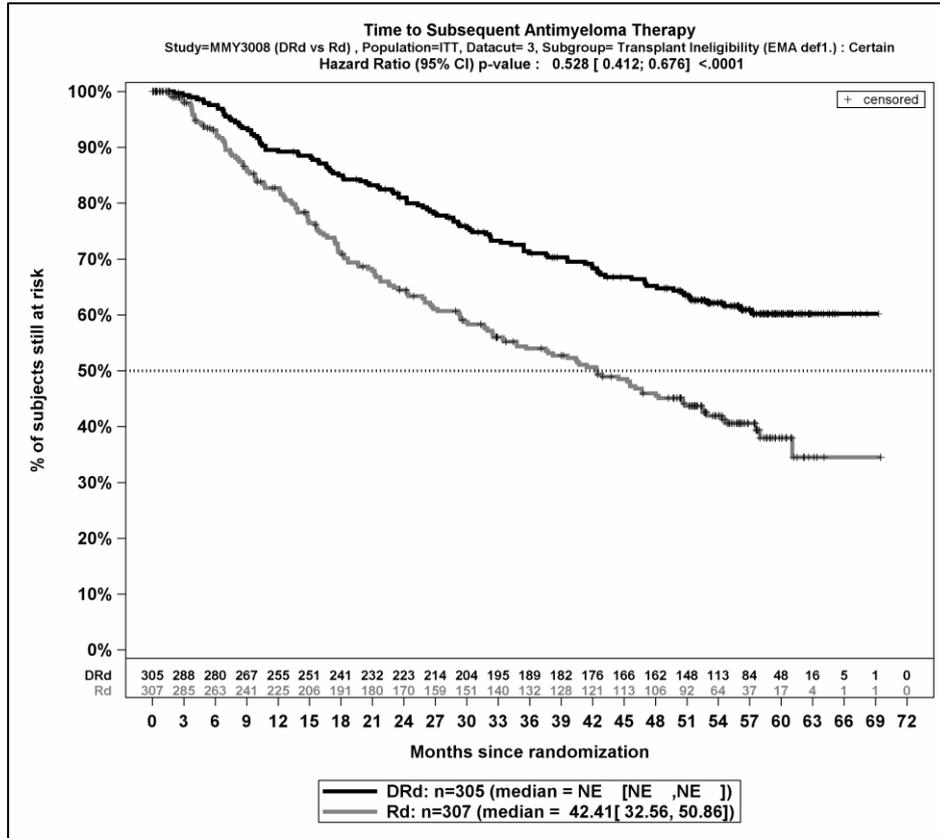
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

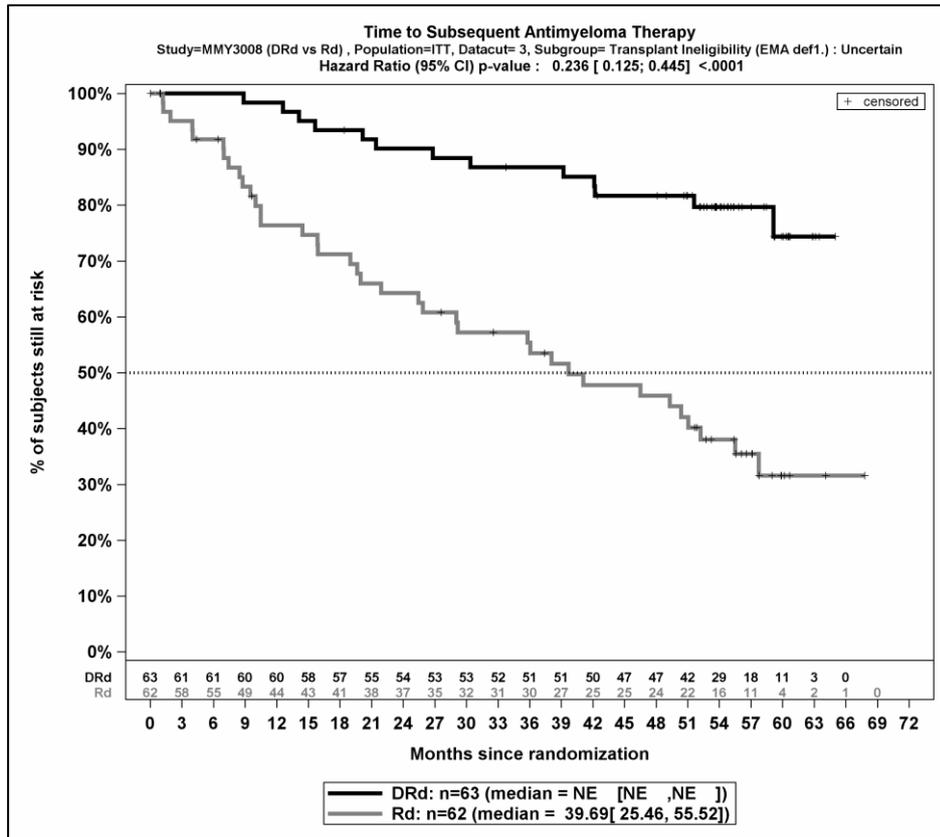
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-EMA-Polpulation*, 3. Datenschnitt

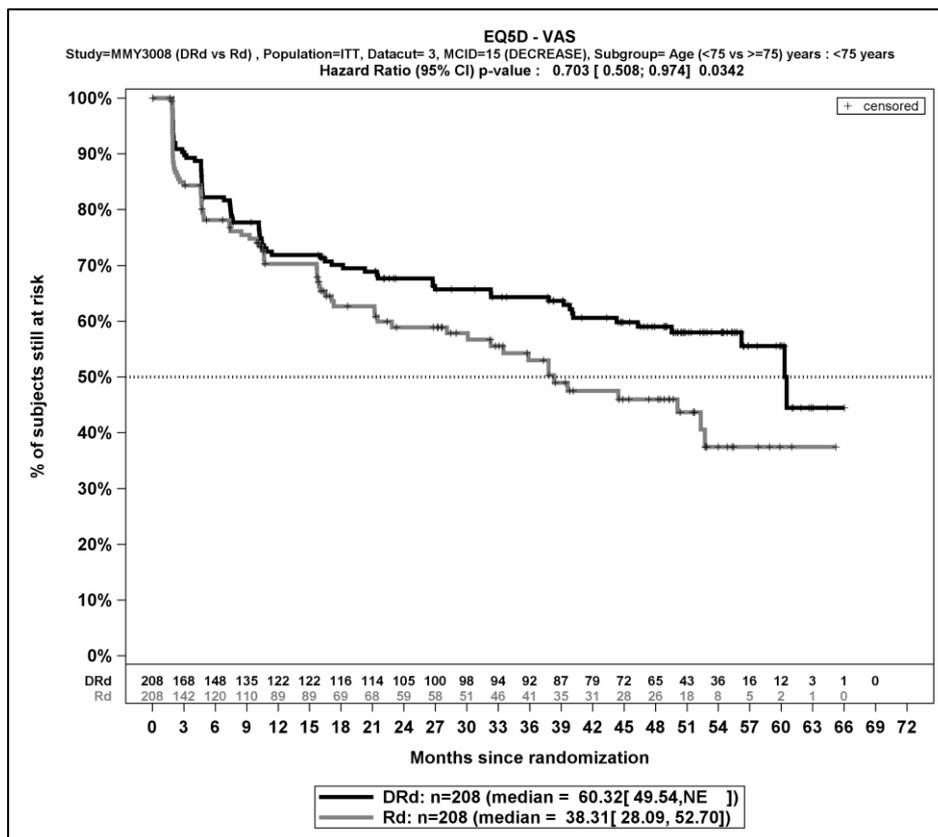
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Morbidität – EQ-5D VASTabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EQ-5D VAS*,

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Alter | | | | | | | | |
| <75 Jahre | 74/208 (35,6 %) | 60,32 [49,54; NA] | 74/208 (35,6 %) | 38,31 [28,09; 52,70] | 1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000 | 1,00 [0,77; 1,29] p=1,0000 | 0,00 % [-9,20 %; 9,20 %] p=1,0000 | 0,70 [0,51; 0,97] p=0,0342 |
| ≥ 75 Jahre | 72/160 (45,0 %) | 32,26 [21,49; 51,65] | 53/161 (32,9 %) | 53,49 [24,77; NA] | 1,67 [1,06; 2,62] p=0,0267 | 1,37 [1,03; 1,81] p=0,0282 | 12,10 % [1,50 %; 22,70 %] p=0,0253 | 1,22 [0,85; 1,73] p=0,2838 |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Verbesserung: Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Verschlechterung: Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0374. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,51; 0,97]; p=0,0342). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,85; 1,73]; p=0,2838). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

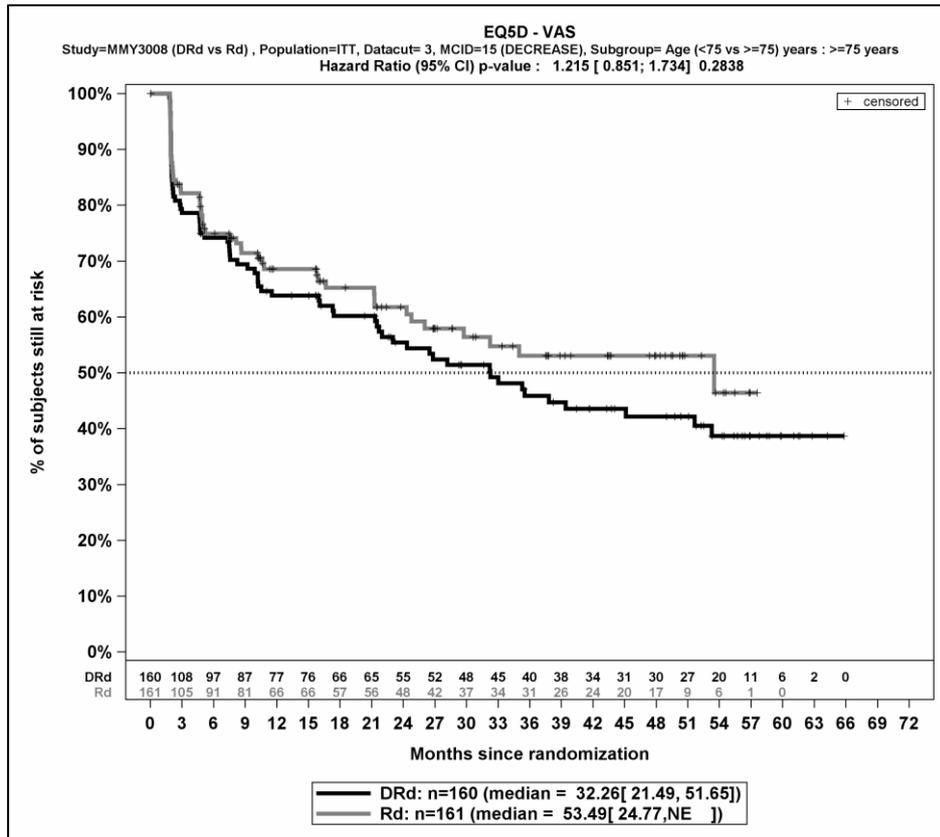
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-150 bis Abbildung 4-151.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 75 Jahre, 3. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 SymptomskalenTabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 154/225 (68,4 %) | 4,99 [4,70; 8,02] | 124/231 (53,7 %) | 7,46 [4,73; 10,22] | 1,87 [1,28; 2,74] p=0,0012 | 1,27 [1,10; 1,48] p=0,0014 | 14,80 % [5,90 %; 23,60 %] p=0,0011 | 1,17 [0,92; 1,48] p=0,2011 |
| Nicht-IgG | 43/74 (58,1 %) | 4,89 [2,37; 21,29] | 53/76 (69,7 %) | 4,67 [2,10; 4,96] | 0,60 [0,31; 1,18] p=0,1393 | 0,83 [0,65; 1,06] p=0,1422 | -11,60 % [-26,90 %; 3,60 %] p=0,1354 | 0,63 [0,42; 0,94] p=0,0250 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 47/225 (20,9 %) | NA [NA; NA] | 36/231 (15,6 %) | NA [NA; NA] | 1,43 [0,89; 2,31] p=0,1426 | 1,34 [0,90; 1,99] p=0,1444 | 5,30 % [-1,80 %; 12,40 %] p=0,1418 | 1,23 [0,80; 1,90] p=0,3501 |
| Nicht-IgG | 9/74 (12,2 %) | NA [NA; NA] | 18/76 (23,7 %) | NA [NA; NA] | 0,45 [0,19; 1,07] p=0,0672 | 0,51 [0,25; 1,07] p=0,0749 | -11,50 % [-23,60 %; 0,60 %] p=0,0624 | 0,44 [0,20; 0,99] p=0,0471 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| Stadium I | 43/98 (43,9 %) | NA [26,71; NA] | 35/103 (34,0 %) | NA [10,68; NA] | 1,52 [0,86; 2,69] p=0,1511 | 1,29 [0,91; 1,83] p=0,1525 | 9,90 % [-3,50 %; 23,30 %] p=0,1484 | 1,06 [0,68; 1,65] p=0,8032 |
| Stadium II | 70/163 (42,9 %) | NA [10,19; NA] | 47/156 (30,1 %) | NA [NA; NA] | 1,75 [1,10; 2,77] p=0,0178 | 1,43 [1,06; 1,92] p=0,0195 | 12,80 % [2,30 %; 23,30 %] p=0,0164 | 1,40 [0,96; 2,02] p=0,0777 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Stadium III | 39/107 (36,4 %) | NA [7,46; NA] | 45/110 (40,9 %) | 7,39 [4,70; NA] | 0,83 [0,48; 1,43] p=0,5010 | 0,89 [0,64; 1,25] p=0,5009 | -4,50 % [-17,40 %; 8,50 %] p=0,4995 | 0,68 [0,44; 1,05] p=0,0833 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 98/225 (43,6 %) | 48,79 [10,45; NA] | 70/231 (30,3 %) | NA [50,23; NA] | 1,77 [1,21; 2,61] p=0,0034 | 1,44 [1,12; 1,84] p=0,0038 | 13,30 % [4,50 %; 22,00 %] p=0,0031 | 1,33 [0,98; 1,81] p=0,0662 |
| Nicht-IgG | 25/74 (33,8 %) | NA [7,75; NA] | 35/76 (46,1 %) | 7,88 [4,67; NA] | 0,60 [0,31; 1,16] p=0,1264 | 0,73 [0,49; 1,10] p=0,1301 | -12,30 % [-27,80 %; 3,30 %] p=0,1219 | 0,57 [0,34; 0,96] p=0,0334 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 103/225 (45,8 %) | 28,29 [10,64; NA] | 64/231 (27,7 %) | NA [NA; NA] | 2,20 [1,49; 3,25] p<0,0001 | 1,65 [1,28; 2,13] p<0,0001 | 18,10 % [9,40 %; 26,80 %] p<0,0001 | 1,56 [1,14; 2,13] p=0,0053 |
| Nicht-IgG | 31/74 (41,9 %) | NA [5,13; NA] | 34/76 (44,7 %) | 7,52 [4,76; NA] | 0,89 [0,47; 1,70] p=0,7261 | 0,94 [0,65; 1,35] p=0,7254 | -2,80 % [-18,70 %; 13,00 %] p=0,7250 | 0,79 [0,48; 1,28] p=0,3343 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 35/189 (18,5 %) | NA [NA; NA] | 18/195 (9,2 %) | NA [NA; NA] | 2,23 [1,22; 4,11] p=0,0084 | 2,01 [1,18; 3,42] p=0,0103 | 9,30 % [2,40 %; 16,20 %] p=0,0080 | 1,80 [1,02; 3,18] p=0,0432 |
| weiblich | 21/179 (11,7 %) | NA [NA; NA] | 31/174 (17,8 %) | NA [NA; NA] | 0,61 [0,34; 1,11] p=0,1073 | 0,66 [0,39; 1,10] p=0,1105 | -6,10 % [-13,50 %; 1,30 %] p=0,1064 | 0,57 [0,33; 1,00] p=0,0505 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0067. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,92; 1,48]; p=0,2011). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,42; 0,94]; p=0,0250). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0242. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,80; 1,90]; p=0,3501). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,20; 0,99]; p=0,0471). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

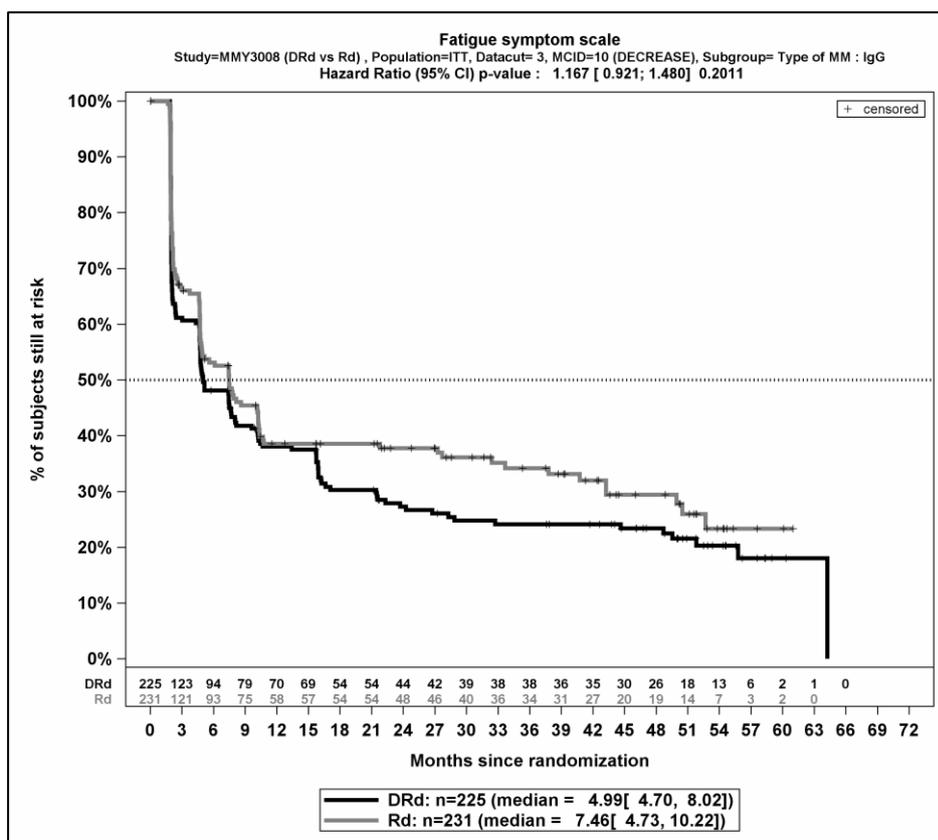
Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0374. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,68; 1,65]; p=0,8032). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [0,96; 2,02]; p=0,0777). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,44; 1,05]; p=0,0833). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0044. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,98; 1,81]; p=0,0662). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,34; 0,96]; p=0,0334). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0176. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [1,14; 2,13]; p=0,0053). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,48; 1,28]; p=0,3343). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0040. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [1,02; 3,18]; p=0,0432). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,33; 1,00]; p=0,0505). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

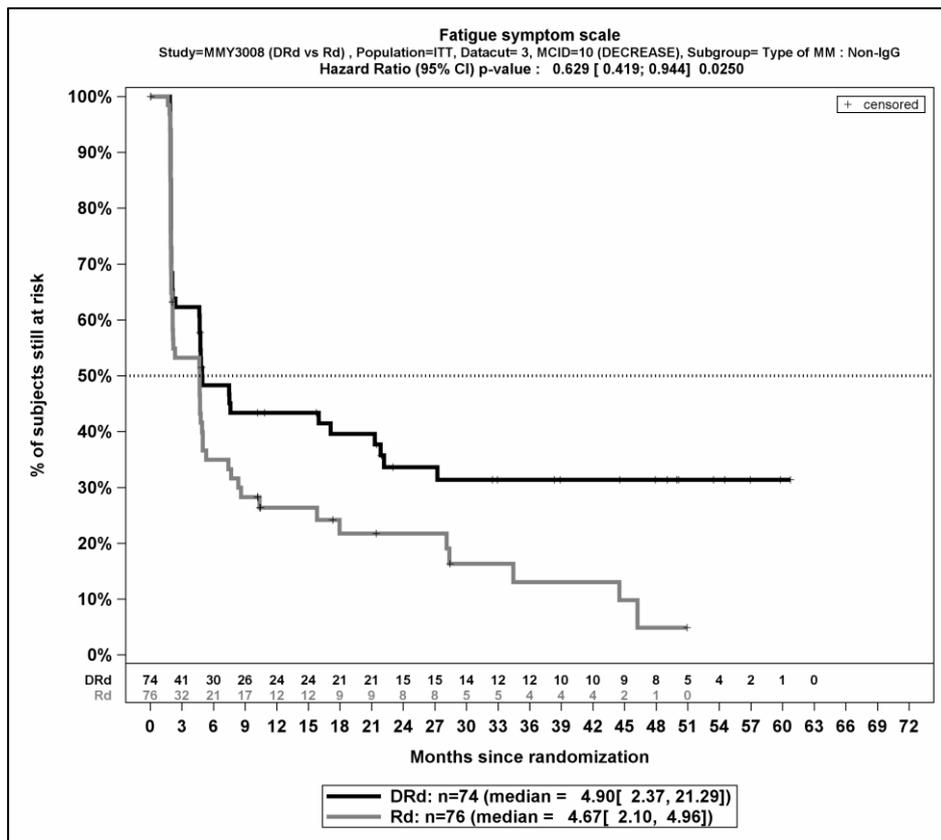
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-152 bis Abbildung 4-164.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

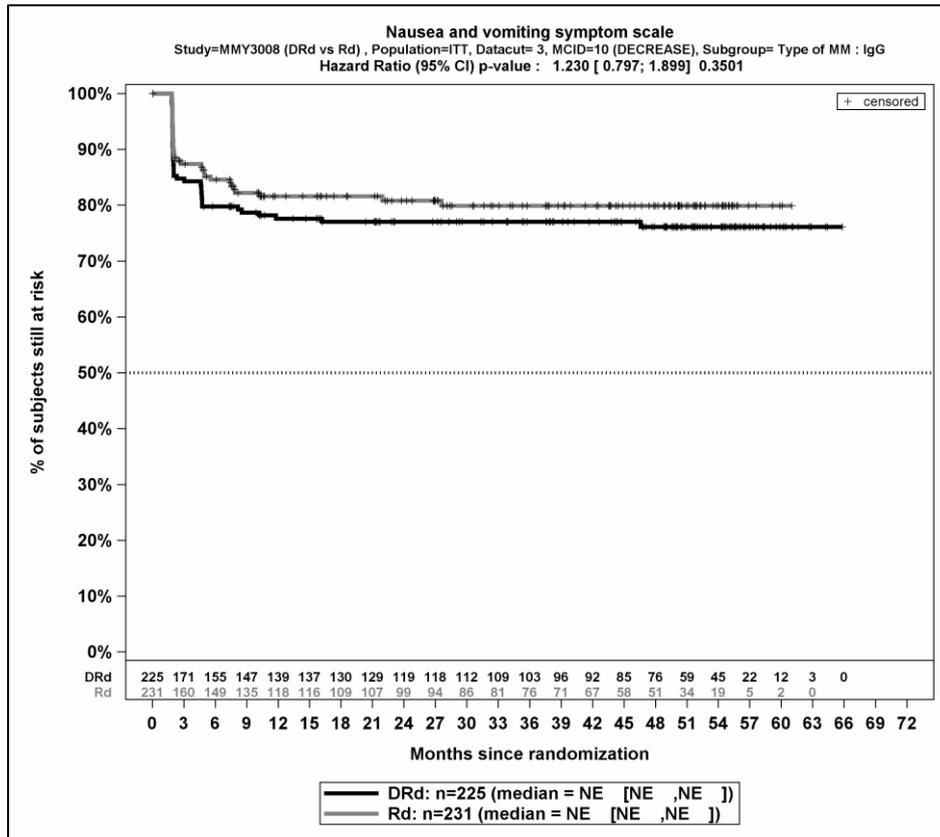
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

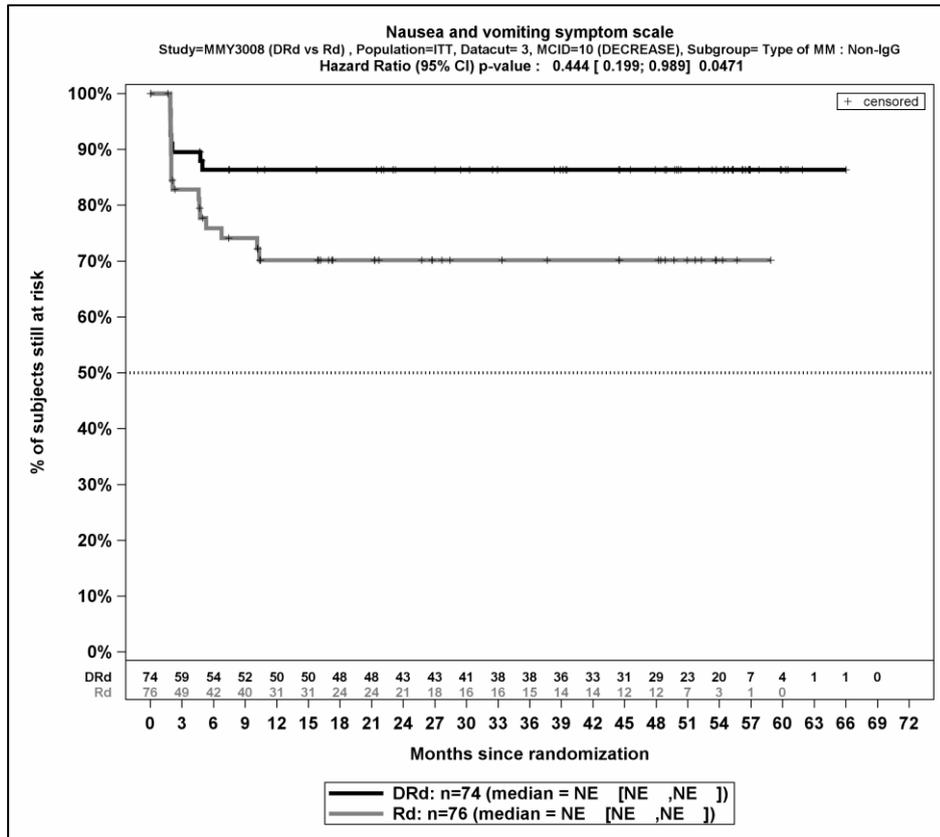
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

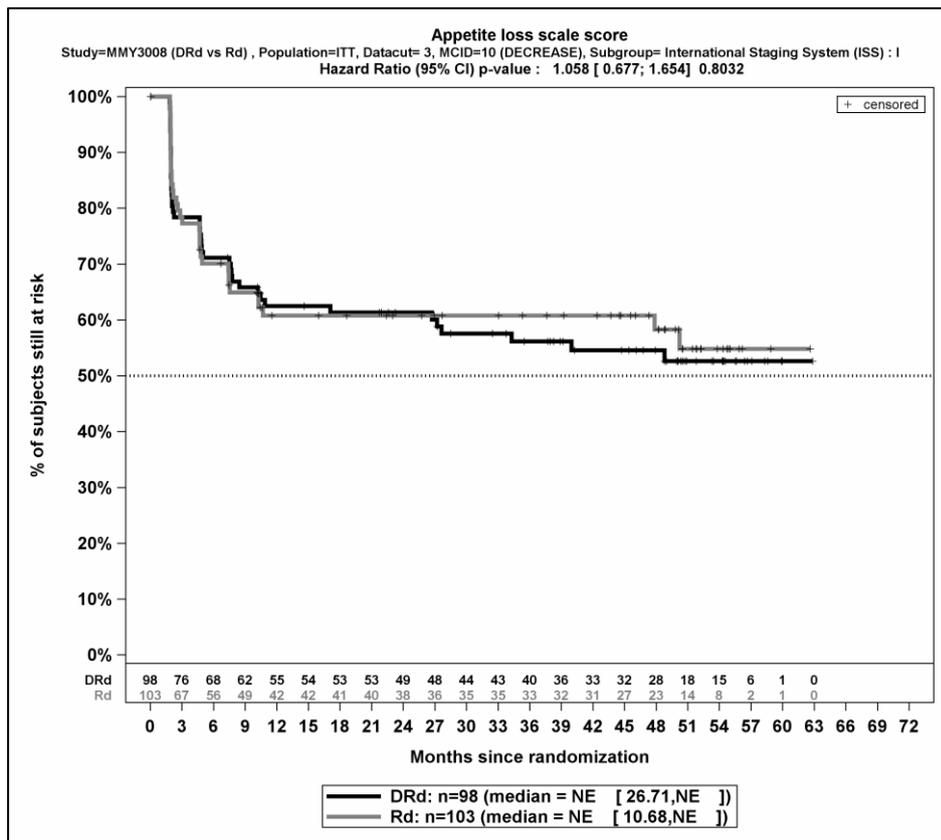
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

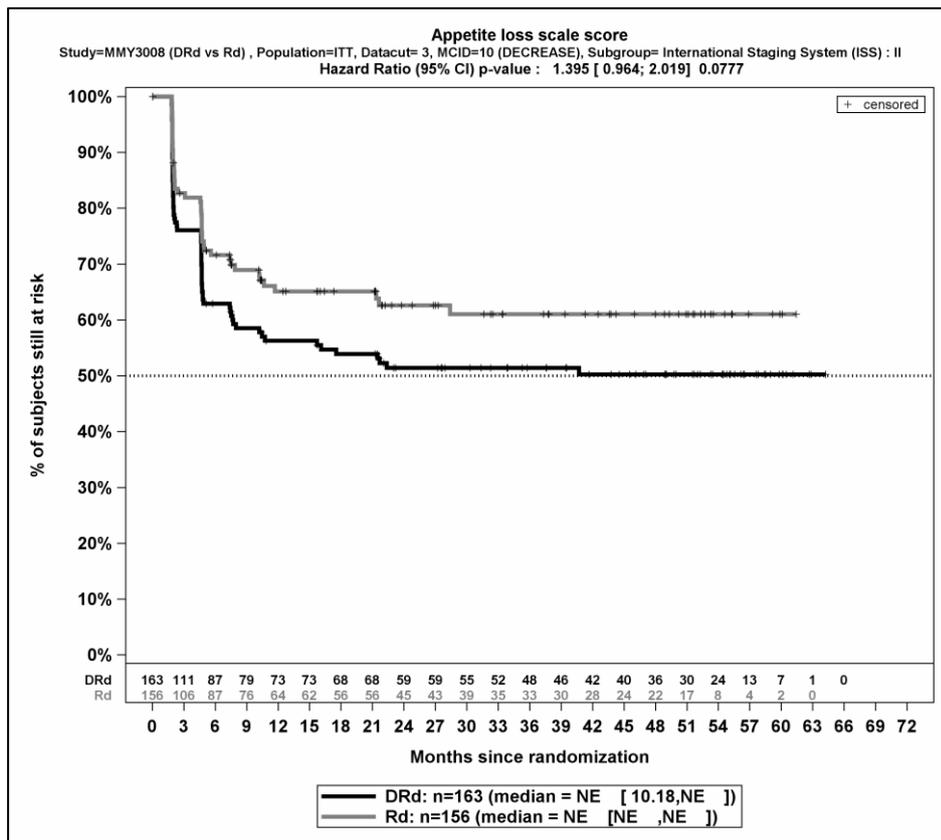
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

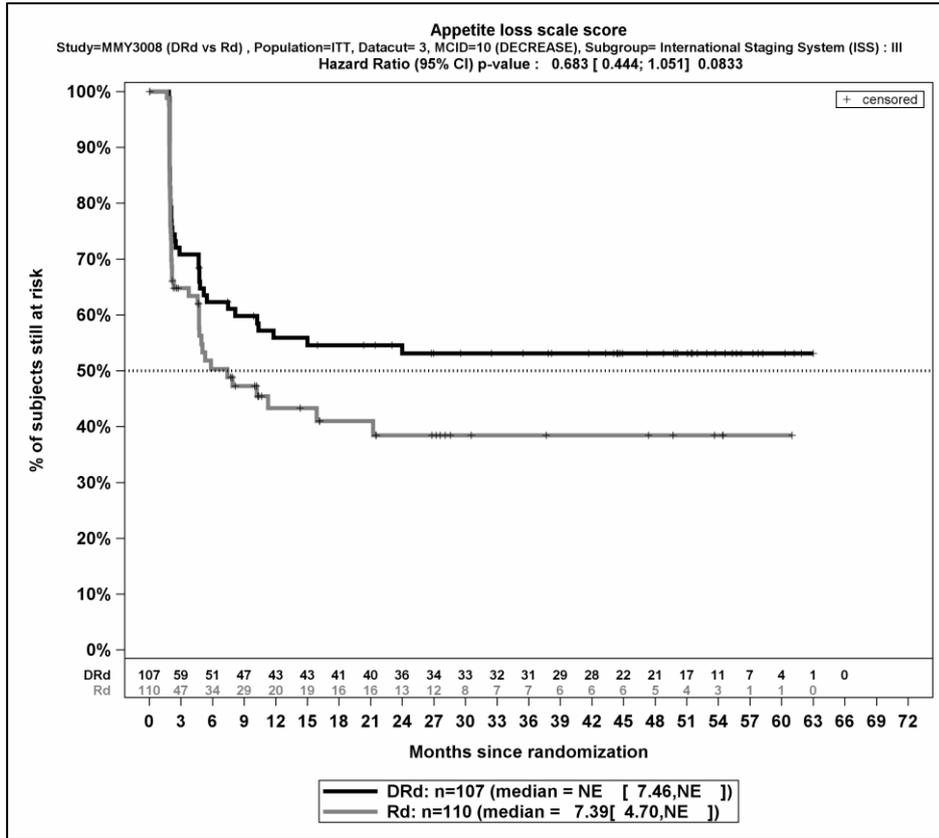
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium I, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

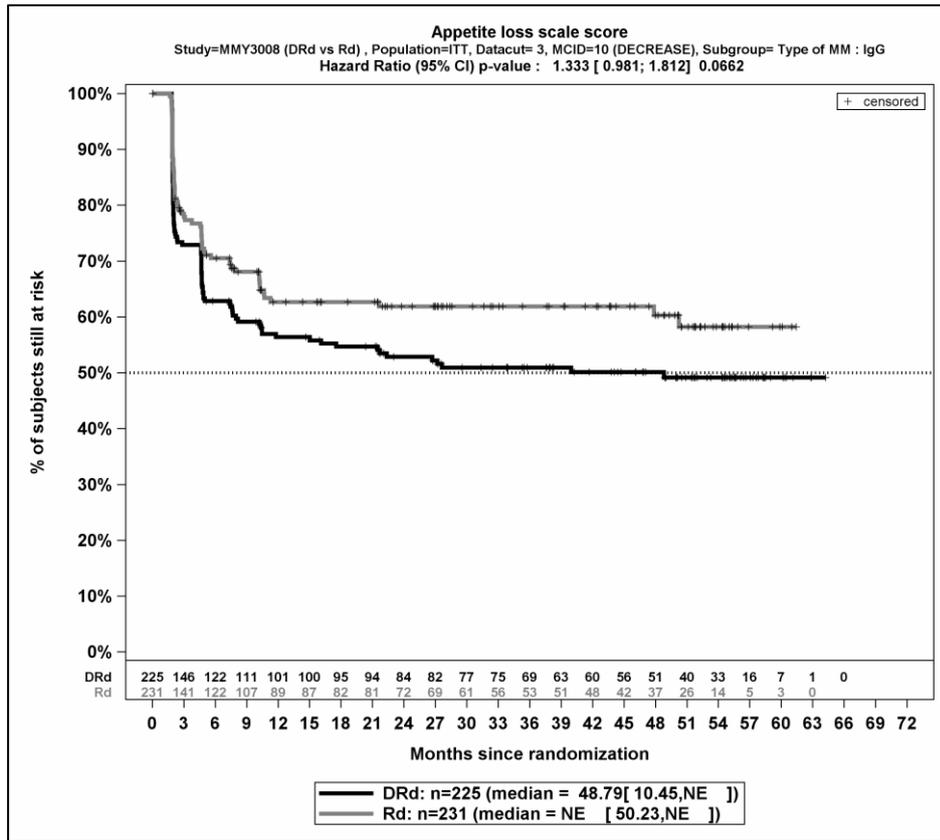
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium II, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

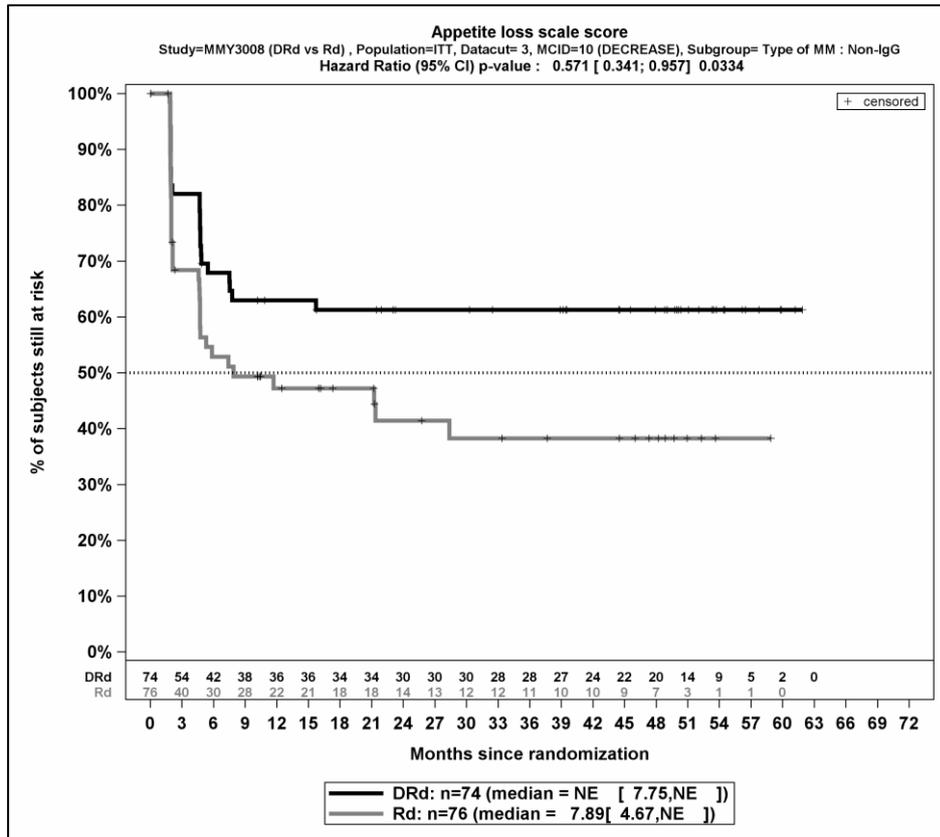
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie Stadium III, 3. Datenschnitt*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

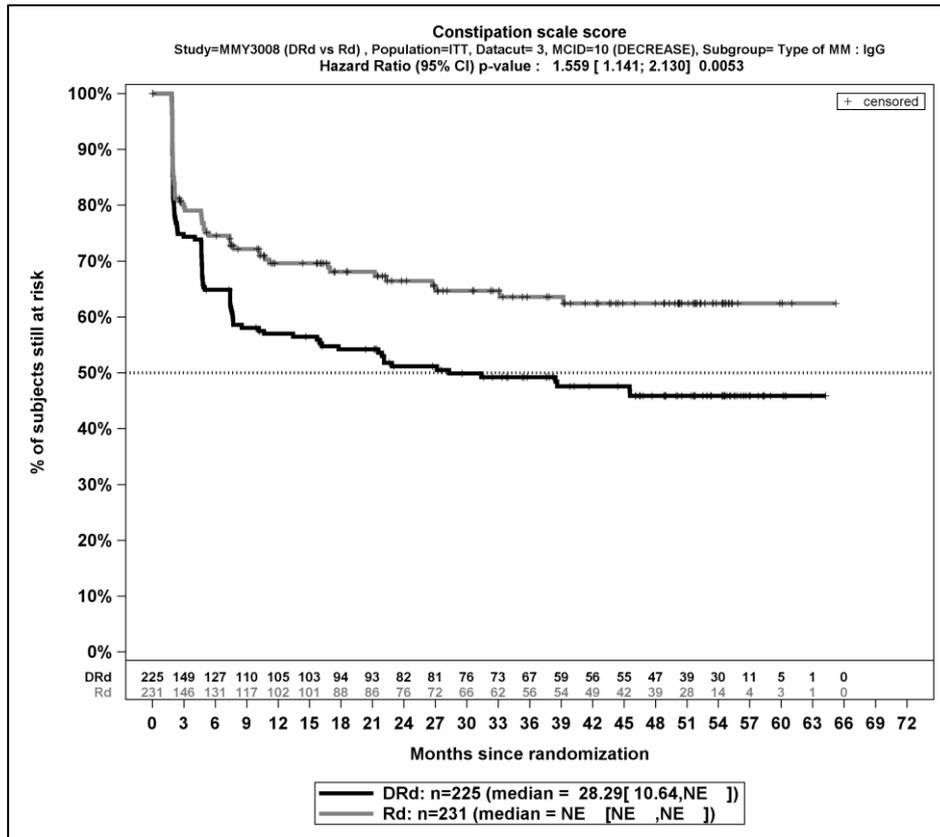
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

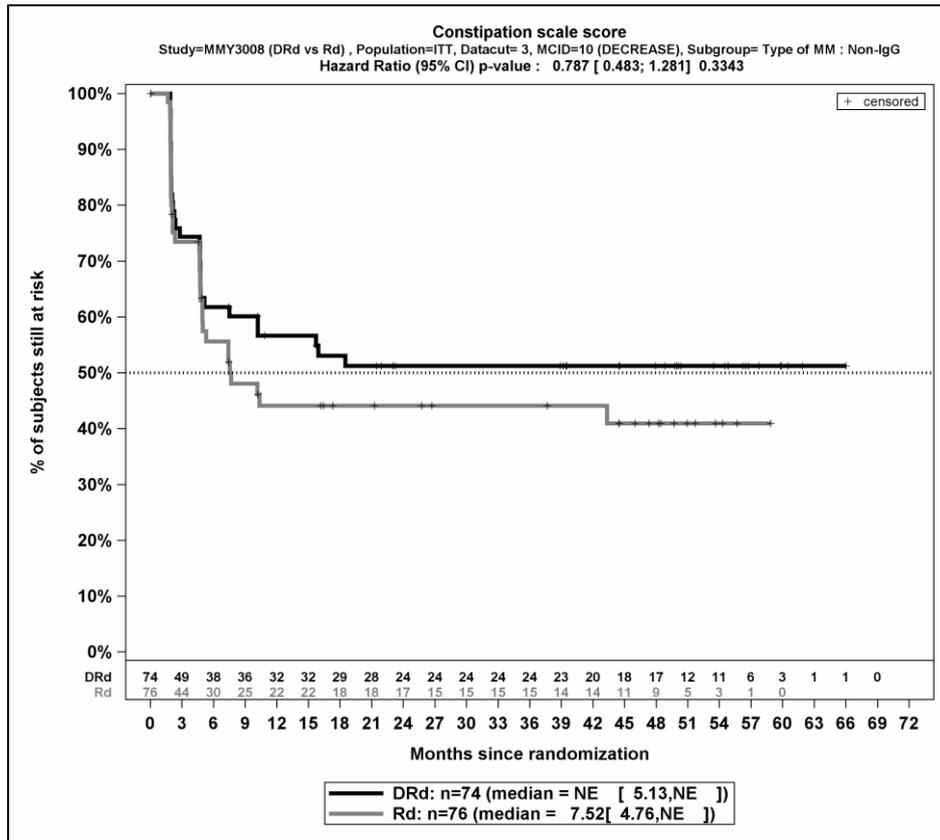
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

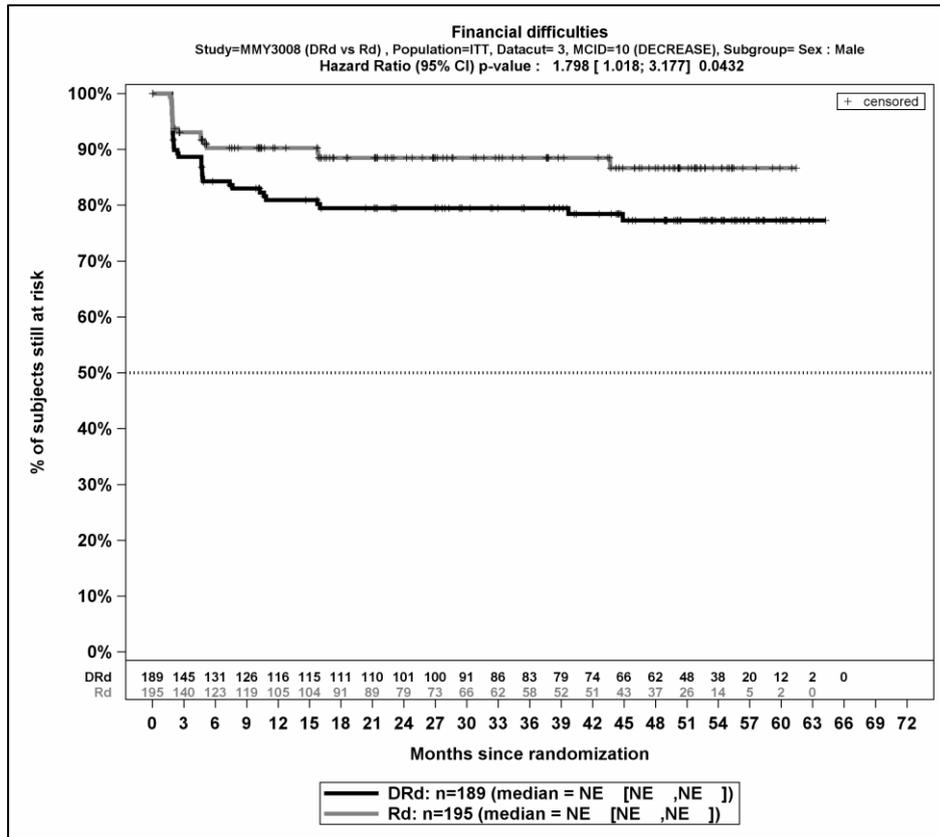
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

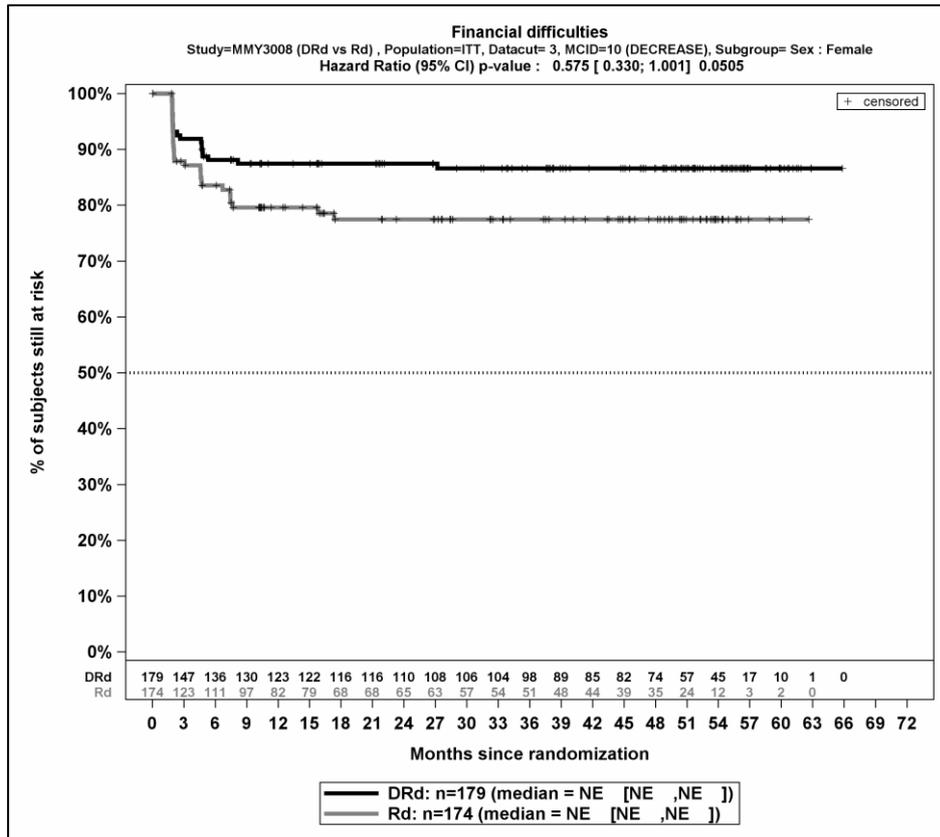
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 3. Datenschnitt

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

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 71/189 (37,6 %) | 57,10 [32,49; NA] | 82/195 (42,1 %) | 28,55 [10,58; 34,04] | 0,83 [0,55; 1,25] p=0,3701 | 0,89 [0,70; 1,14] p=0,3705 | -4,50 % [-14,30 %; 5,30 %] p=0,3688 | 0,67 [0,49; 0,92] p=0,0145 |
| weiblich | 88/179 (49,2 %) | 21,91 [10,32; 55,49] | 63/174 (36,2 %) | NA [21,52; NA] | 1,70 [1,11; 2,61] p=0,0140 | 1,36 [1,06; 1,74] p=0,0153 | 13,00 % [2,70 %; 23,20 %] p=0,0131 | 1,24 [0,90; 1,72] p=0,1907 |
| Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 101/225 (44,9 %) | 27,57 [15,77; NA] | 117/231 (50,6 %) | 8,48 [4,73; 21,22] | 0,79 [0,55; 1,15] p=0,2188 | 0,89 [0,73; 1,07] p=0,2196 | -5,80 % [-14,90 %; 3,40 %] p=0,2175 | 0,69 [0,53; 0,90] p=0,0070 |
| Nicht-IgG | 39/74 (52,7 %) | 16,69 [4,73; NA] | 26/76 (34,2 %) | 39,00 [21,26; NA] | 2,14 [1,11; 4,14] p=0,0228 | 1,54 [1,05; 2,25] p=0,0255 | 18,50 % [2,90 %; 34,10 %] p=0,0201 | 1,35 [0,82; 2,23] p=0,2400 |

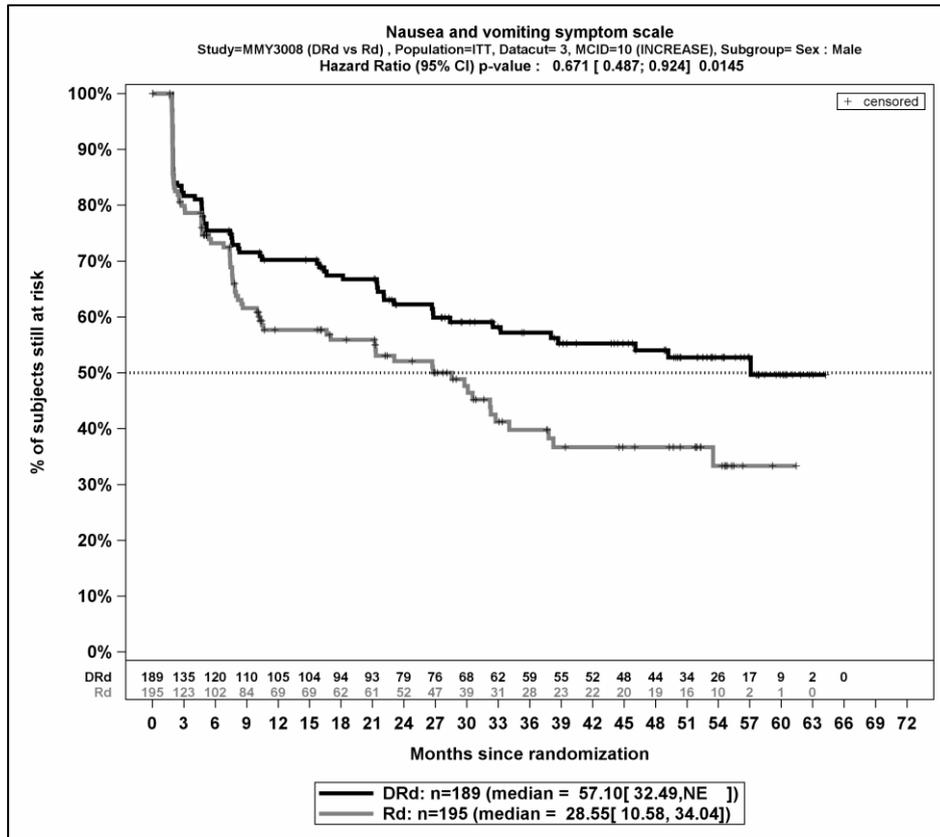
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0111. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,49; 0,92]; p=0,0145). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,90; 1,72]; p=0,1907). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0144. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,53; 0,90]; p=0,0070). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,82; 2,23]; p=0,2400). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

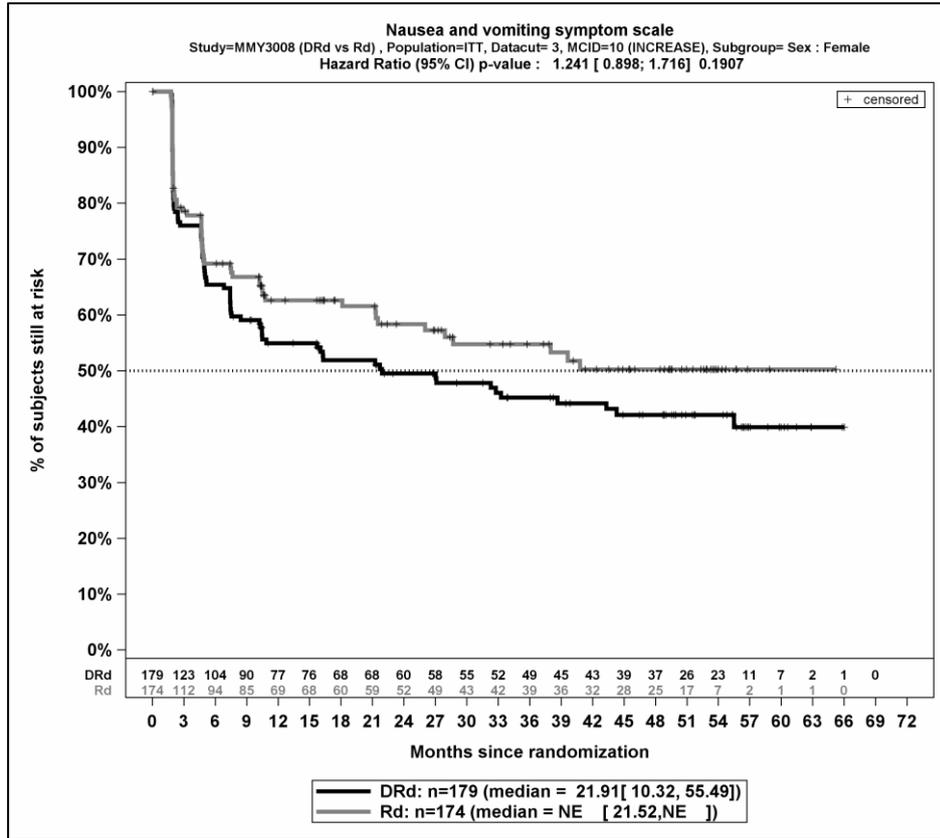
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-165 bis Abbildung 4-168.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

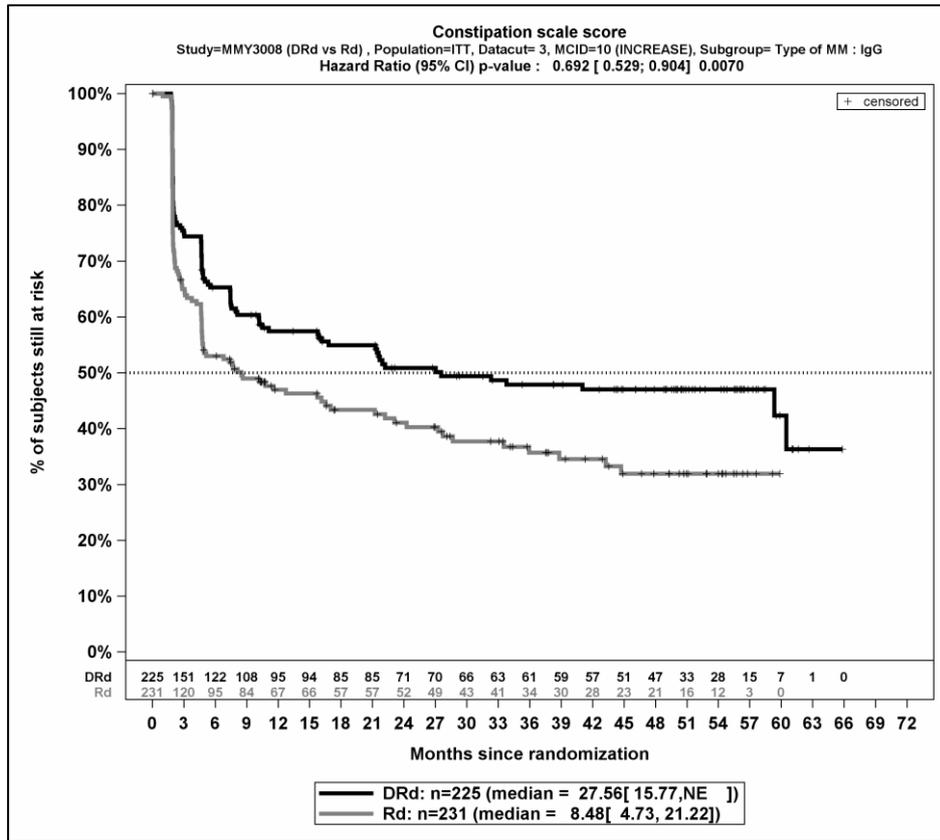
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

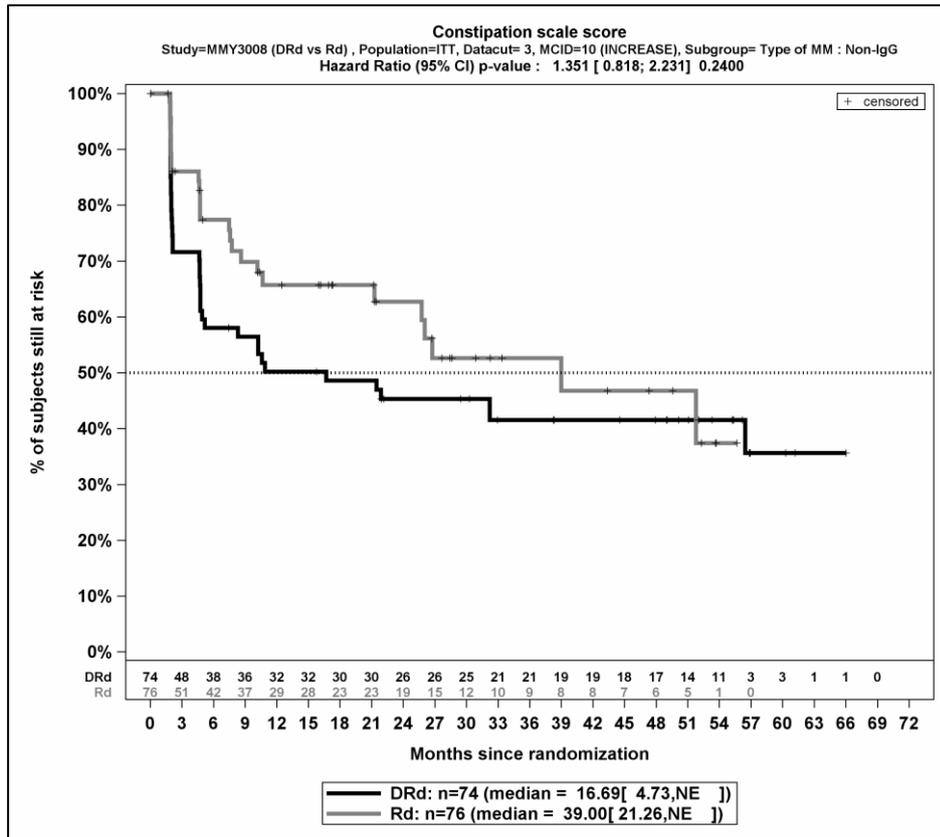
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 114/225 (50,7 %) | 15,90 [7,62; 26,74] | 97/231 (42,0 %) | 15,74 [7,42; NA] | 1,42 [0,98; 2,05] p=0,0635 | 1,21 [0,99; 1,47] p=0,0643 | 8,70 % [-0,40 %; 17,80 %] p=0,0623 | 1,06 [0,81; 1,39] p=0,6925 |
| Nicht-IgG | 36/74 (48,6 %) | 21,88 [4,70; NA] | 43/76 (56,6 %) | 4,63 [1,97; 10,41] | 0,73 [0,38; 1,38] p=0,3324 | 0,86 [0,63; 1,17] p=0,3333 | -7,90 % [-23,90 %; 8,00 %] p=0,3293 | 0,61 [0,39; 0,96] p=0,0314 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 156/305 (51,1 %) | 11,14 [7,42; 21,91] | 134/307 (43,6 %) | 10,48 [5,55; NA] | 1,35 [0,98; 1,86] p=0,0634 | 1,17 [0,99; 1,39] p=0,0642 | 7,50 % [-0,40 %; 15,40 %] p=0,0625 | 1,02 [0,81; 1,29] p=0,8314 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 24/63 (38,1 %) | NA [15,74; NA] | 27/62 (43,5 %) | 15,74 [2,33; NA] | 0,80 [0,39; 1,63] p=0,5367 | 0,88 [0,57; 1,34] p=0,5359 | -5,50 % [-22,70 %; 11,80 %] p=0,5345 | 0,56 [0,32; 0,98] p=0,0424 |
| Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| <75 Jahre | 82/208 (39,4 %) | NA [17,77; NA] | 59/208 (28,4 %) | NA [NA; NA] | 1,64 [1,09; 2,48] p=0,0173 | 1,39 [1,06; 1,83] p=0,0185 | 11,10 % [2,00 %; 20,10 %] p=0,0165 | 1,26 [0,90; 1,76] p=0,1761 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|---|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| ≥75 Jahre | 58/160 (36,3 %) | 60,55 [33,02; NA] | 72/161 (44,7 %) | 11,37 [7,46; 39,36] | 0,70 [0,45; 1,10] p=0,1227 | 0,81 [0,62; 1,06] p=0,1243 | -8,50 % [-19,20 %; 2,20 %] p=0,1207 | 0,66 [0,46; 0,93] p=0,0186 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 87/206 (42,2 %) | 60,55 [10,19; NA] | 77/227 (33,9 %) | NA [33,71; NA] | 1,42 [0,96; 2,10] p=0,0753 | 1,25 [0,98; 1,59] p=0,0756 | 8,30 % [-0,80 %; 17,40 %] p=0,0745 | 1,14 [0,84; 1,55] p=0,4076 |
| ≤60 ml/min | 53/162 (32,7 %) | NA [NA; NA] | 54/142 (38,0 %) | 16,56 [7,59; NA] | 0,79 [0,49; 1,27] p=0,3341 | 0,86 [0,63; 1,17] p=0,3331 | -5,30 % [-16,10 %; 5,50 %] p=0,3336 | 0,68 [0,47; 1,00] p=0,0497 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 155/335 (46,3 %) | 21,95 [10,15; NA] | 141/340 (41,5 %) | 28,16 [7,56; NA] | 1,22 [0,90; 1,65] p=0,2094 | 1,12 [0,94; 1,32] p=0,2097 | 4,80 % [-2,70 %; 12,30 %] p=0,2086 | 0,96 [0,76; 1,20] p=0,7003 |
| beeinträchtigt ^g | 13/31 (41,9 %) | 7,49 [4,67; NA] | 5/29 (17,2 %) | NA [NA; NA] | 3,47 [1,04; 11,50] p=0,0386 | 2,43 [0,99; 5,97] p=0,0525 | 24,70 % [2,50 %; 46,80 %] p=0,0289 | 2,91 [1,03; 8,20] p=0,0435 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.</p> <p>f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>g: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0409. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,81; 1,39]; p=0,6925). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,39; 0,96]; p=0,0314). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

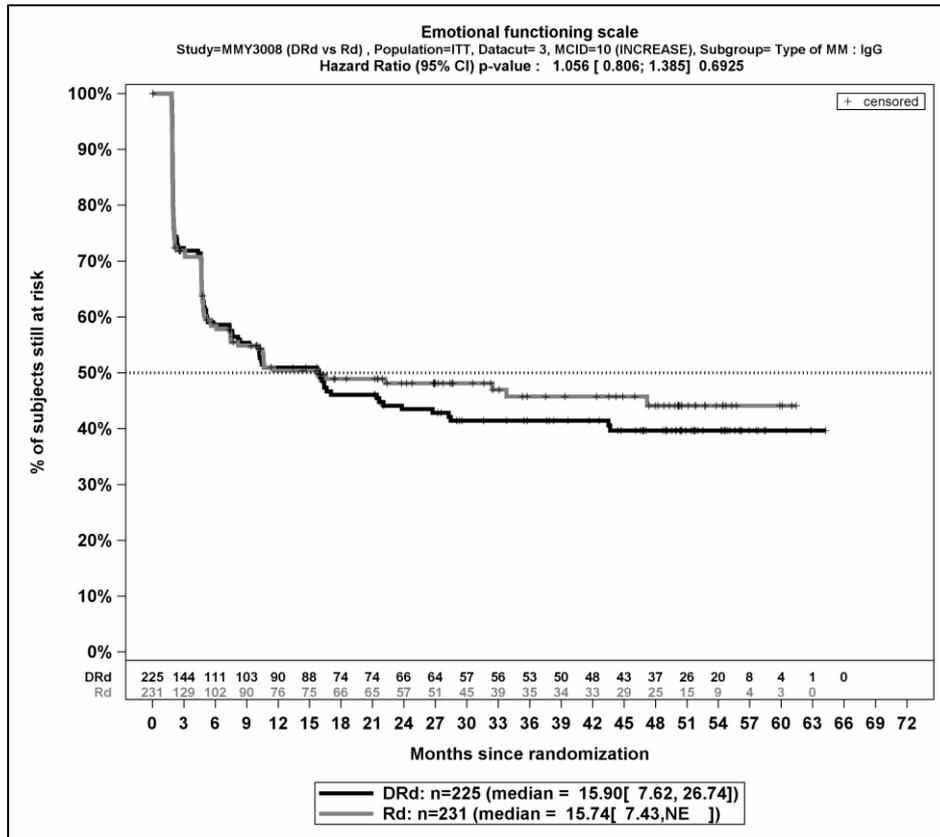
Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,81; 1,29]; p=0,8314). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,32; 0,98]; p=0,0424). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0125. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,90; 1,76]; p=0,1761). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,46; 0,93]; p=0,0186). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0429. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,84; 1,55]; p=0,4076). In der Kategorie *\leq 60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,47; 1,00]; p=0,0497). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0411. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,76; 1,20]; p=0,7003). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,91 [1,03; 8,20]; p=0,0435). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

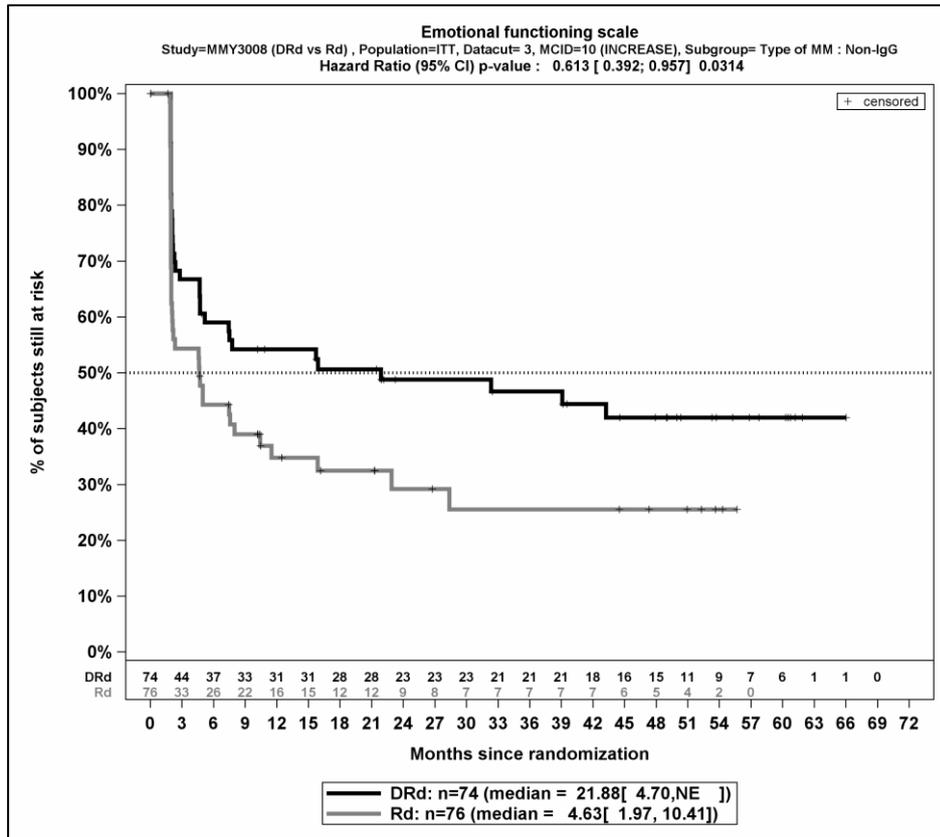
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* \geq MCID 10 der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-169 bis Abbildung 4-178.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

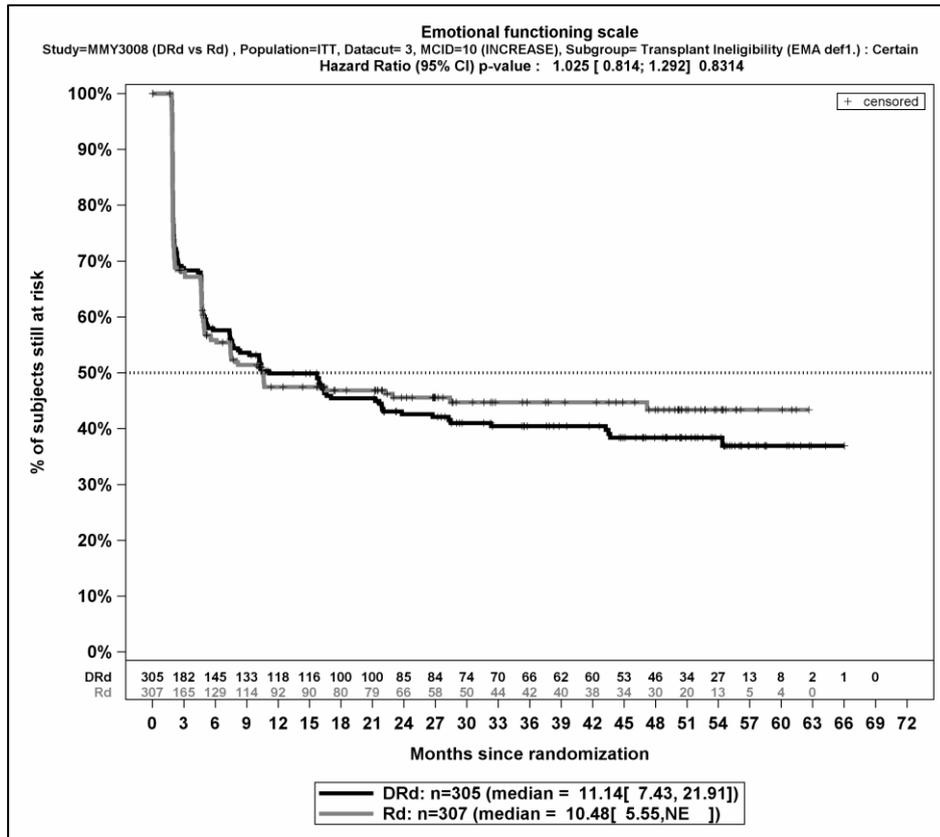
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

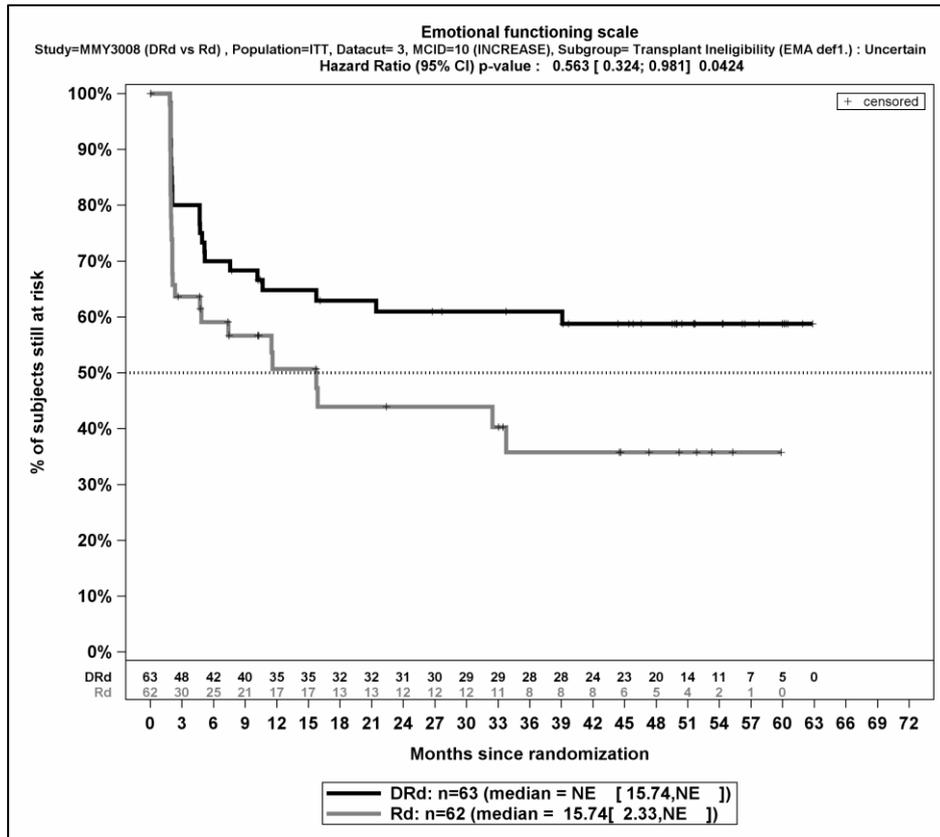
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

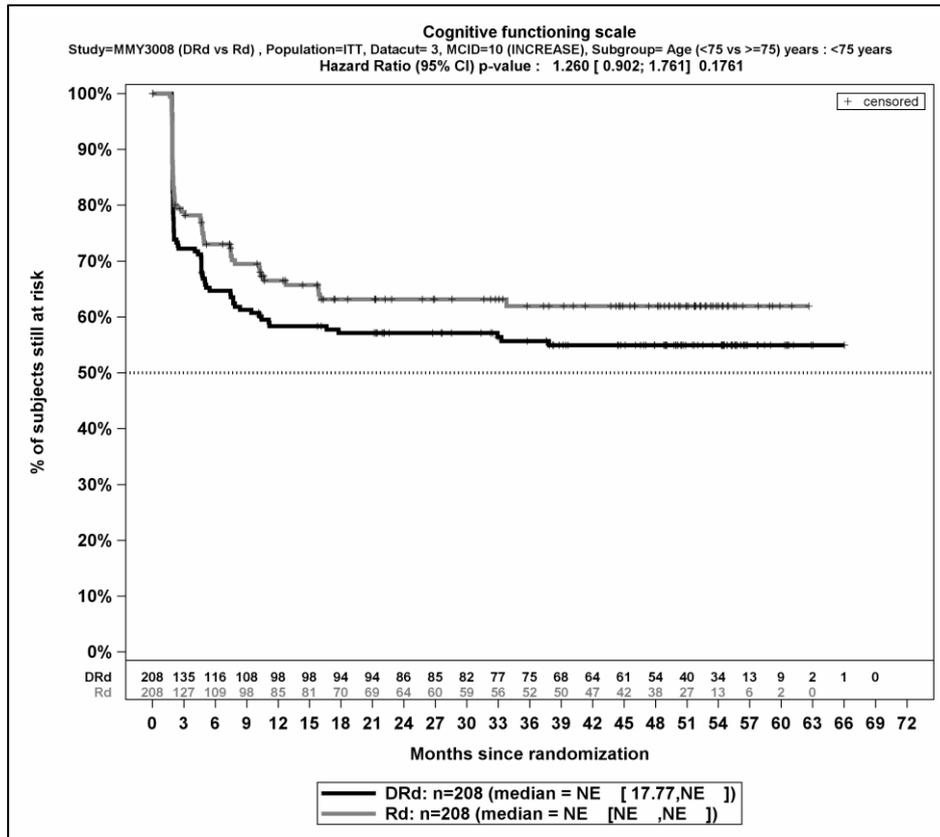
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

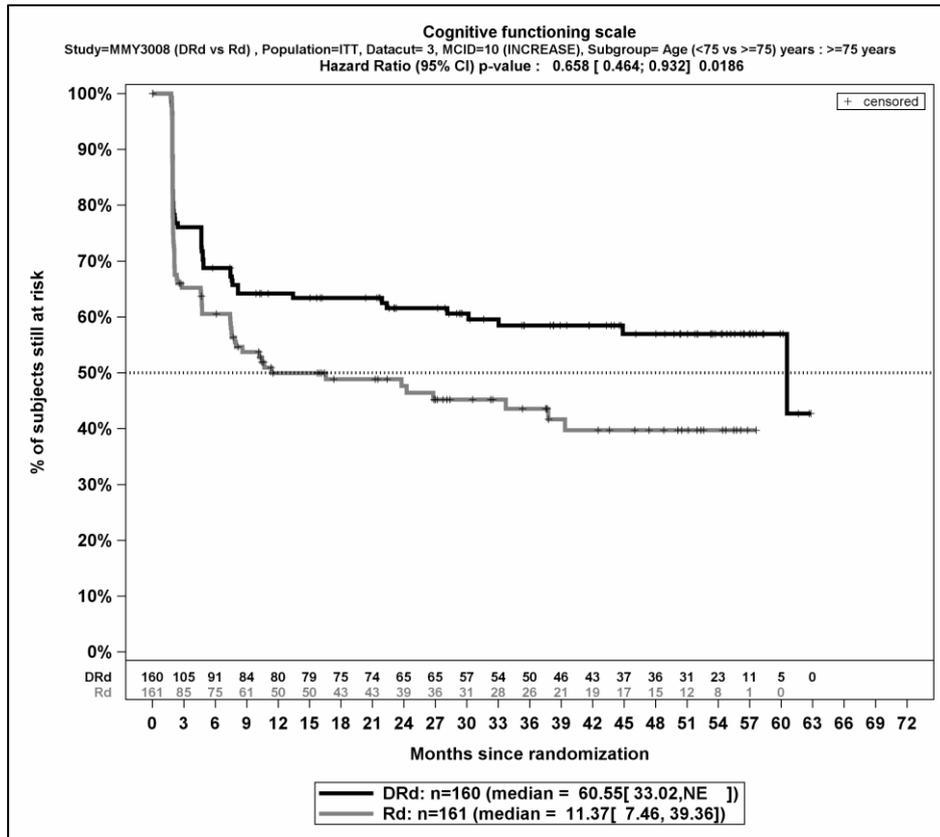
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

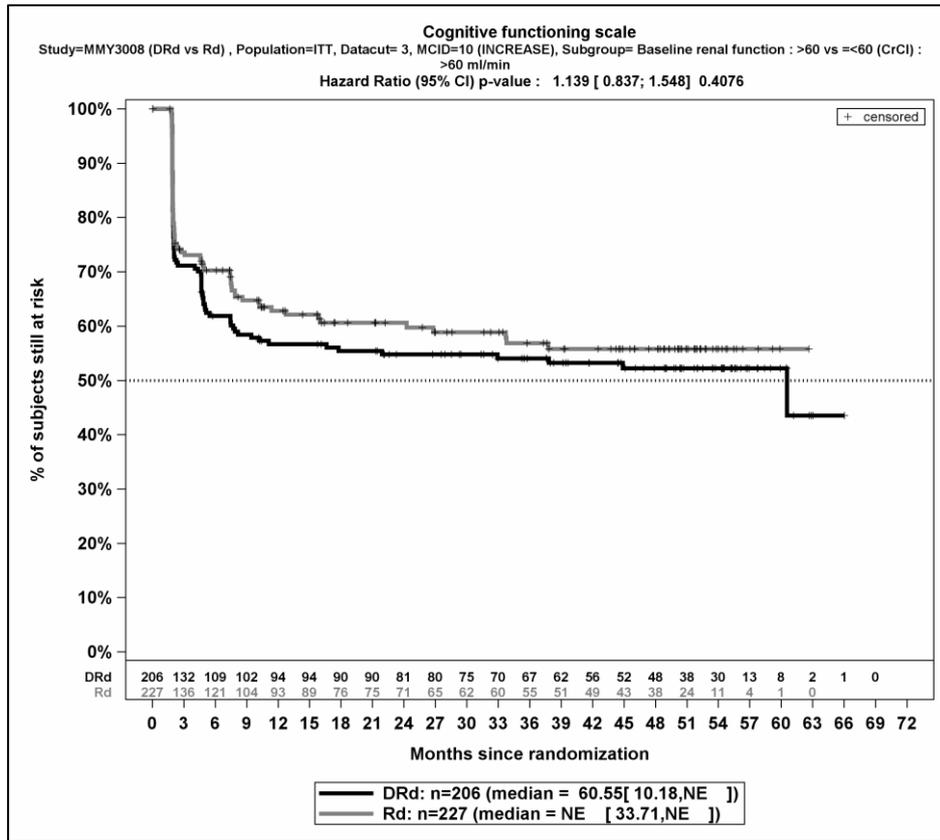
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

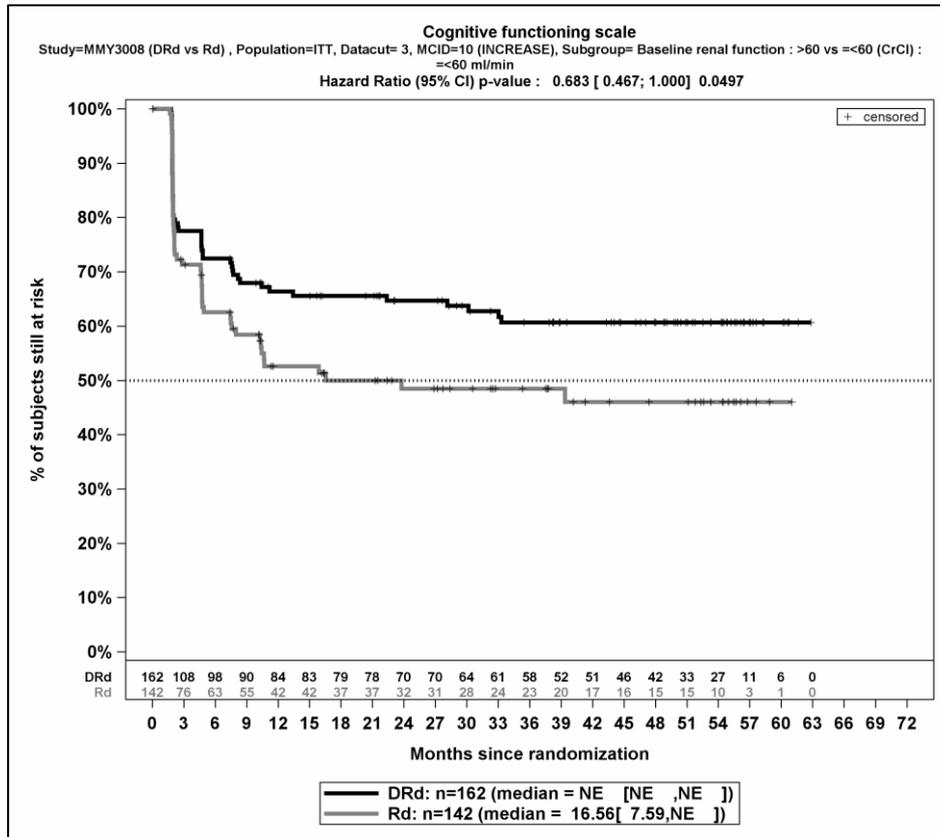
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

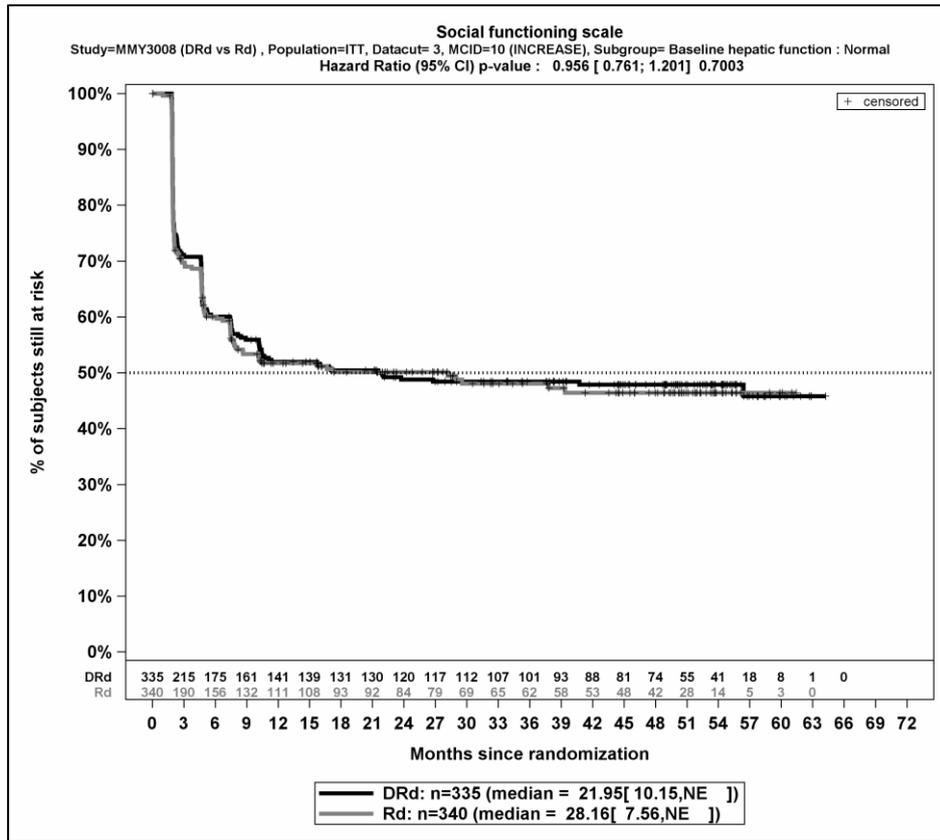
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (2 Kategorien)*, Kategorie *>60 ml/min*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

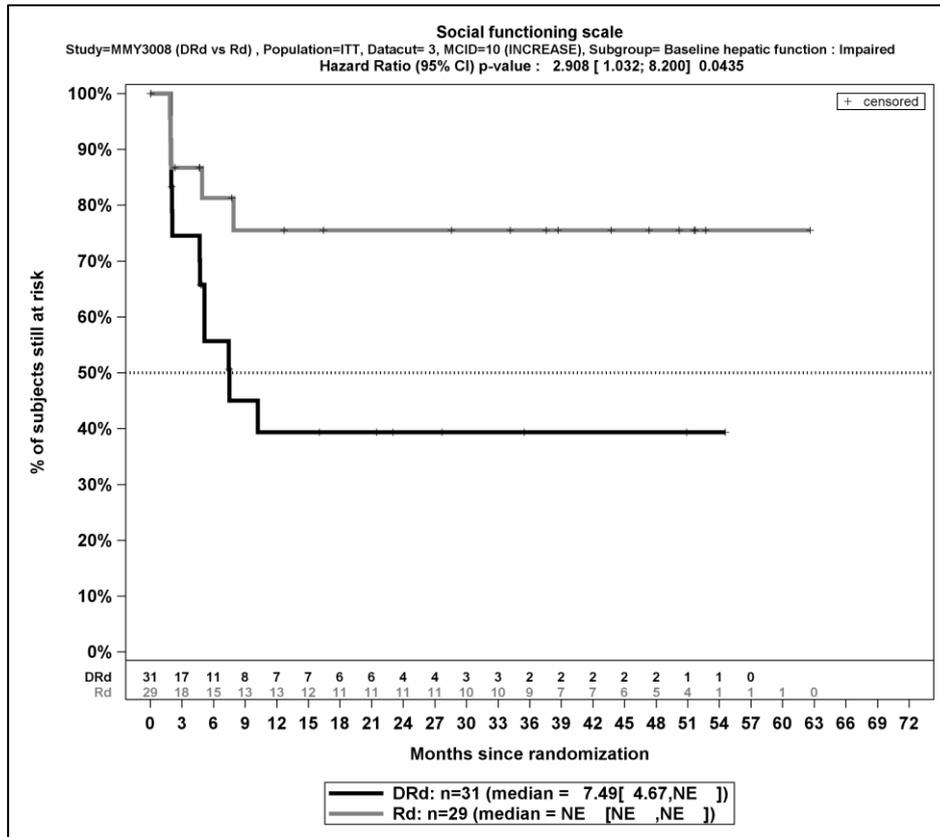
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (2 Kategorien)*, Kategorie *≤60 ml/min*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt*, 3. Datenschnitt

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verschlechterung*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 51/101 (50,5 %) | 29,01 [7,49; 45,83] | 36/102 (35,3 %) | 47,93 [10,35; NA] | 1,87 [1,06; 3,28] p=0,0290 | 1,43 [1,03; 1,98] p=0,0313 | 15,20 % [1,70 %; 28,70 %] p=0,0268 | 1,21 [0,79; 1,86] p=0,3836 |
| andere | 111/267 (41,6 %) | 53,16 [32,30; NA] | 129/267 (48,3 %) | 18,50 [10,78; 27,01] | 0,76 [0,54; 1,07] p=0,1177 | 0,86 [0,71; 1,04] p=0,1186 | -6,70 % [-15,20 %; 1,70 %] p=0,1165 | 0,65 [0,50; 0,84] p=0,0009 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 63/101 (62,4 %) | 4,83 [4,67; 11,04] | 46/102 (45,1 %) | 10,45 [7,42; 27,66] | 2,02 [1,15; 3,54] p=0,0138 | 1,38 [1,06; 1,80] p=0,0154 | 17,30 % [3,80 %; 30,80 %] p=0,0122 | 1,37 [0,94; 2,01] p=0,1035 |
| andere | 146/267 (54,7 %) | 15,74 [7,62; 27,43] | 147/267 (55,1 %) | 7,75 [4,70; 14,32] | 0,98 [0,70; 1,39] p=0,9308 | 0,99 [0,85; 1,16] p=0,9307 | -0,40 % [-8,80 %; 8,10 %] p=0,9307 | 0,79 [0,63; 0,99] p=0,0423 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 96/127 (75,6 %) | 5,16 [4,70; 10,22] | 80/123 (65,0 %) | 7,42 [4,70; 10,64] | 1,67 [0,96; 2,88] p=0,0683 | 1,16 [0,99; 1,37] p=0,0706 | 10,50 % [-0,70 %; 21,80 %] p=0,0663 | 1,05 [0,78; 1,41] p=0,7527 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| ECOG-PS 1 | 96/178 (53,9 %) | 10,35 [4,80; 29,01] | 85/187 (45,5 %) | 10,19 [7,39; 22,96] | 1,41 [0,93; 2,12] p=0,1059 | 1,19 [0,96; 1,46] p=0,1063 | 8,50 % [-1,70 %; 18,70 %] p=0,1041 | 0,96 [0,71; 1,28] p=0,7768 |
| ECOG-PS ≥2 | 17/63 (27,0 %) | NA [44,19; NA] | 28/59 (47,5 %) | 21,32 [2,14; 56,80] | 0,41 [0,19; 0,87] p=0,0197 | 0,57 [0,35; 0,93] p=0,0230 | -20,50 % [-37,30 %; -3,70 %] p=0,0170 | 0,47 [0,26; 0,86] p=0,0141 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 176/305 (57,7 %) | 7,49 [4,76; 15,74] | 157/307 (51,1 %) | 10,41 [5,19; 17,05] | 1,30 [0,95; 1,79] p=0,1033 | 1,13 [0,98; 1,30] p=0,1039 | 6,60 % [-1,30 %; 14,40 %] p=0,1022 | 1,00 [0,81; 1,24] p=0,9896 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 33/63 (52,4 %) | 39,88 [7,62; NA] | 36/62 (58,1 %) | 8,48 [4,70; 15,74] | 0,79 [0,39; 1,61] p=0,5246 | 0,90 [0,66; 1,24] p=0,5235 | -5,70 % [-23,10 %; 11,70 %] p=0,5222 | 0,56 [0,34; 0,90] p=0,0162 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| <75 Jahre | 96/208 (46,2 %) | 43,34 [22,21; 57,76] | 70/208 (33,7 %) | 39,62 [21,88; NA] | 1,69 [1,14; 2,51] p=0,0093 | 1,37 [1,08; 1,75] p=0,0101 | 12,50 % [3,20 %; 21,80 %] p=0,0087 | 1,11 [0,82; 1,52] p=0,4951 |
| ≥75 Jahre | 60/160 (37,5 %) | NA [32,20; NA] | 74/161 (46,0 %) | 15,87 [7,75; 33,87] | 0,70 [0,45; 1,10] p=0,1248 | 0,82 [0,63; 1,06] p=0,1263 | -8,50 % [-19,20 %; 2,30 %] p=0,1228 | 0,57 [0,41; 0,81] p=0,0016 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 127/189 (67,2 %) | 7,62 [7,39; 15,70] | 98/195 (50,3 %) | 10,15 [7,69; 17,97] | 2,03 [1,34; 3,07] p=0,0008 | 1,34 [1,13; 1,59] p=0,0009 | 16,90 % [7,20 %; 26,60 %] p=0,0006 | 1,14 [0,87; 1,48] p=0,3466 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| weiblich | 110/179 (61,5 %) | 8,90 [4,96; 21,59] | 102/174 (58,6 %) | 7,66 [5,29; 15,70] | 1,13 [0,73; 1,72] p=0,5876 | 1,05 [0,88; 1,24] p=0,5874 | 2,80 % [-7,40 %; 13,00 %] p=0,5870 | 0,78 [0,59; 1,02] p=0,0740 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 199/305 (65,2 %) | 7,49 [7,33; 10,38] | 164/307 (53,4 %) | 10,19 [7,66; 15,77] | 1,64 [1,18; 2,27] p=0,0029 | 1,22 [1,07; 1,40] p=0,0031 | 11,80 % [4,10 %; 19,60 %] p=0,0027 | 1,03 [0,84; 1,27] p=0,7787 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 38/63 (60,3 %) | 21,29 [7,46; 52,60] | 36/62 (58,1 %) | 6,80 [4,73; 10,22] | 1,10 [0,54; 2,24] p=0,7985 | 1,04 [0,78; 1,39] p=0,7979 | 2,30 % [-15,00 %; 19,50 %] p=0,7977 | 0,60 [0,38; 0,95] p=0,0294 |

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

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

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

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0146. In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,79; 1,86]; p=0,3836). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,50; 0,84]; p=0,0009). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0157. In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,94; 2,01]; p=0,1035). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0423). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0481. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,78; 1,41]; p=0,7527). In der Kategorie *ECOG-PS 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,71; 1,28]; p=0,7768). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 2* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,26; 0,86]; p=0,0141). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

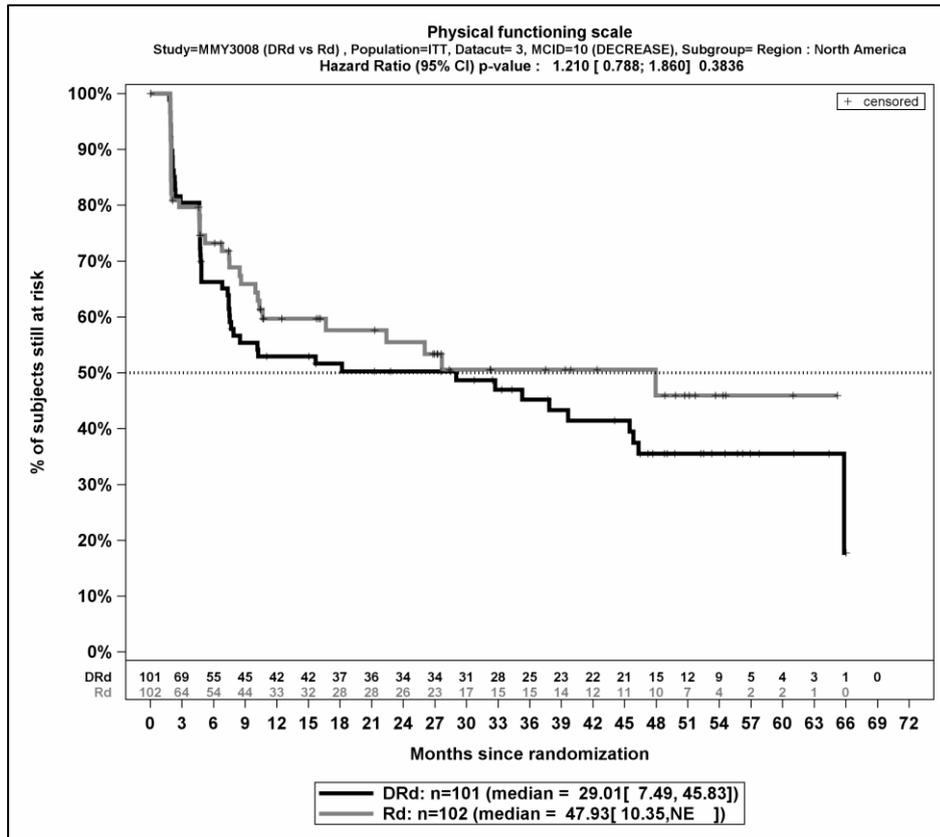
Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0499. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,81; 1,24]; p=0,9896). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0162). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0040. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,82; 1,52]; p=0,4951). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,41; 0,81]; p=0,0016). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0275. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,87; 1,48]; p=0,3466). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,59; 1,02]; p=0,0740). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0279. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,84; 1,27]; p=0,7787). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,38; 0,95]; p=0,0294). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

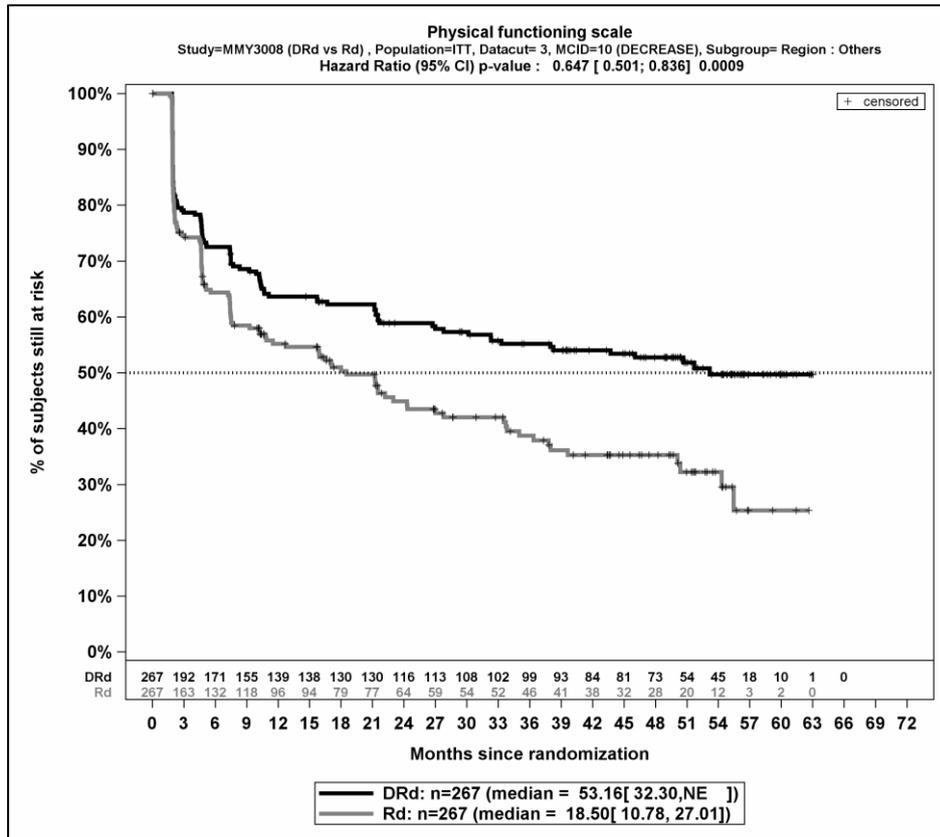
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-179 bis Abbildung 4-193.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

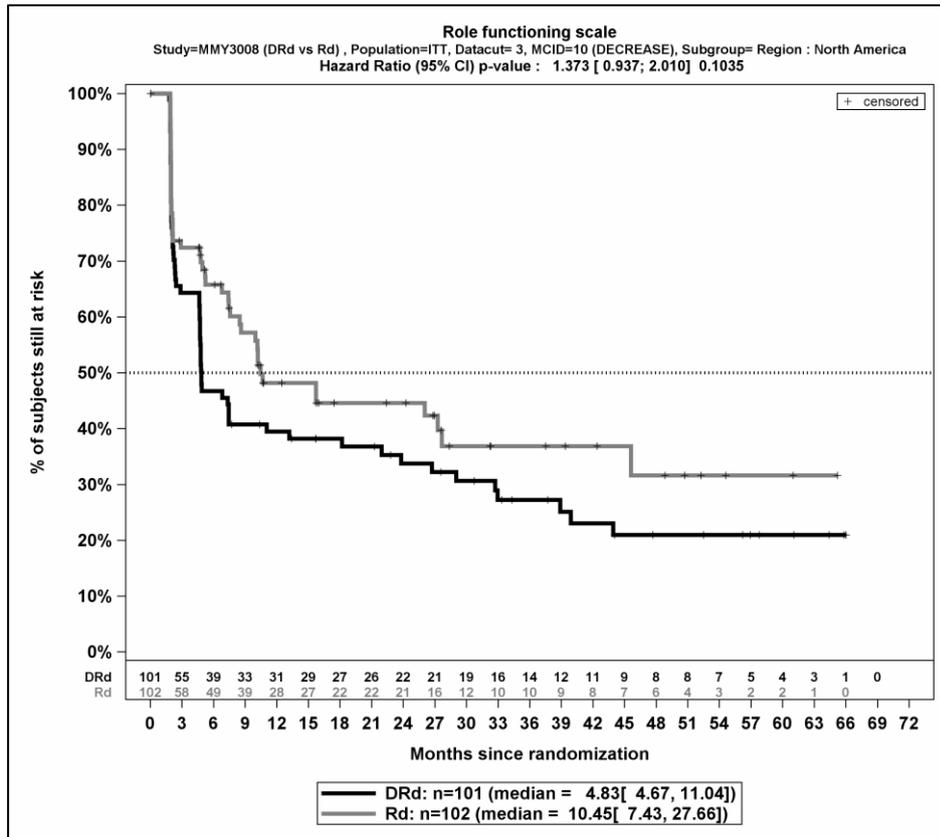
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Nordamerika*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

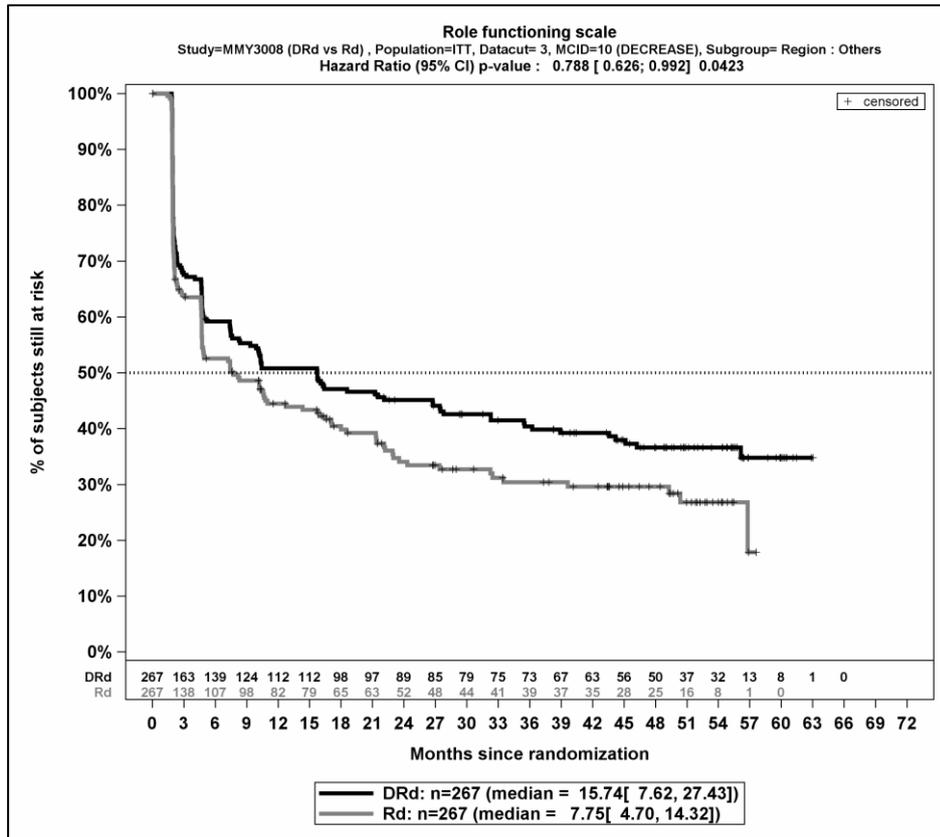
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

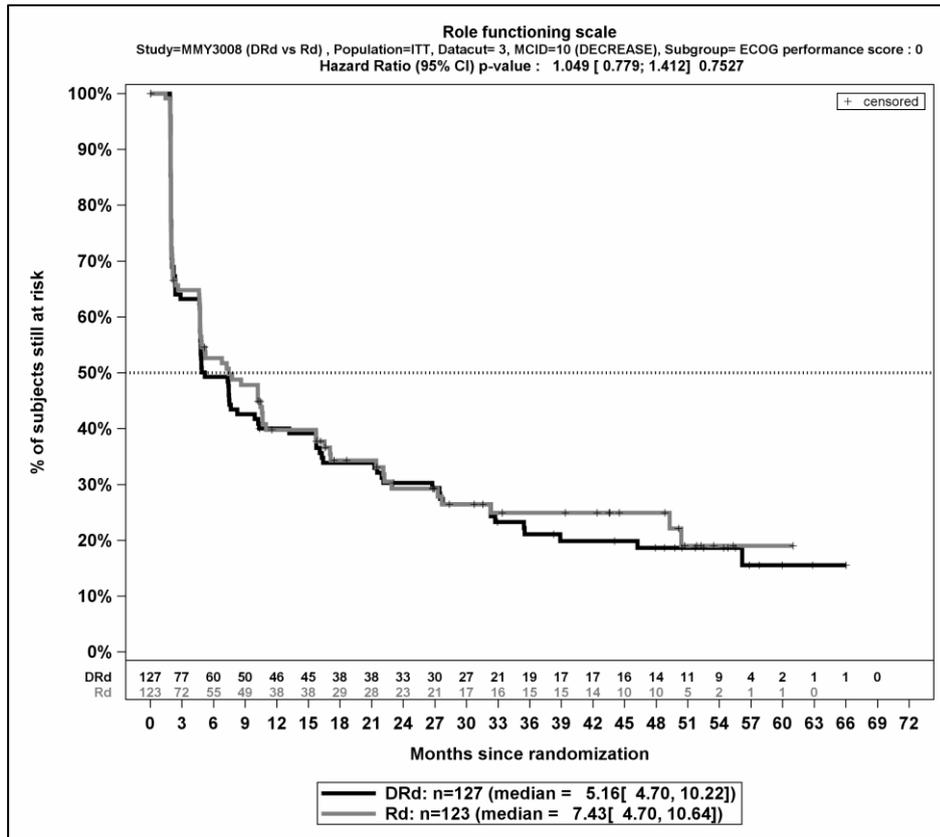
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Nordamerika*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

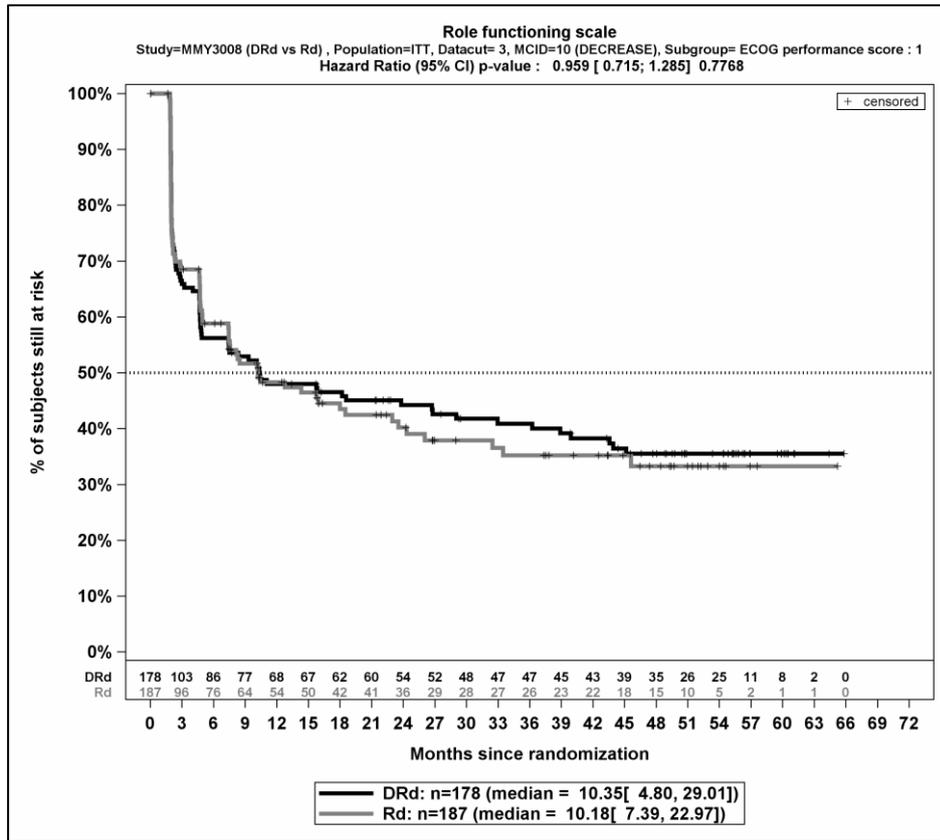
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

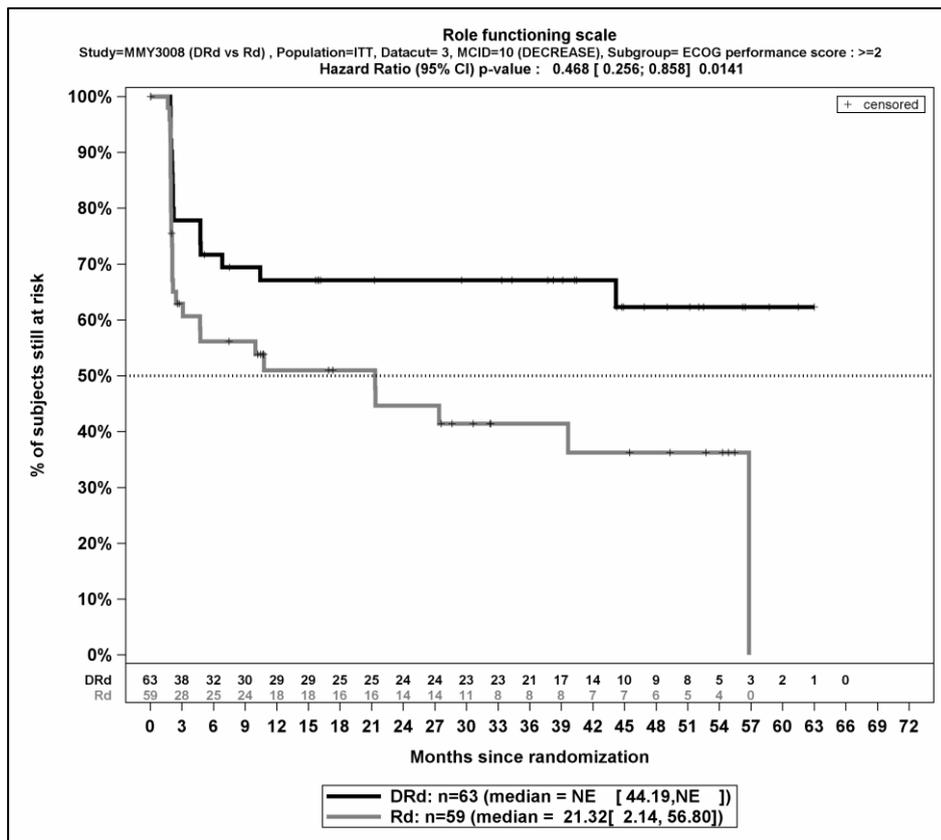
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS 0, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

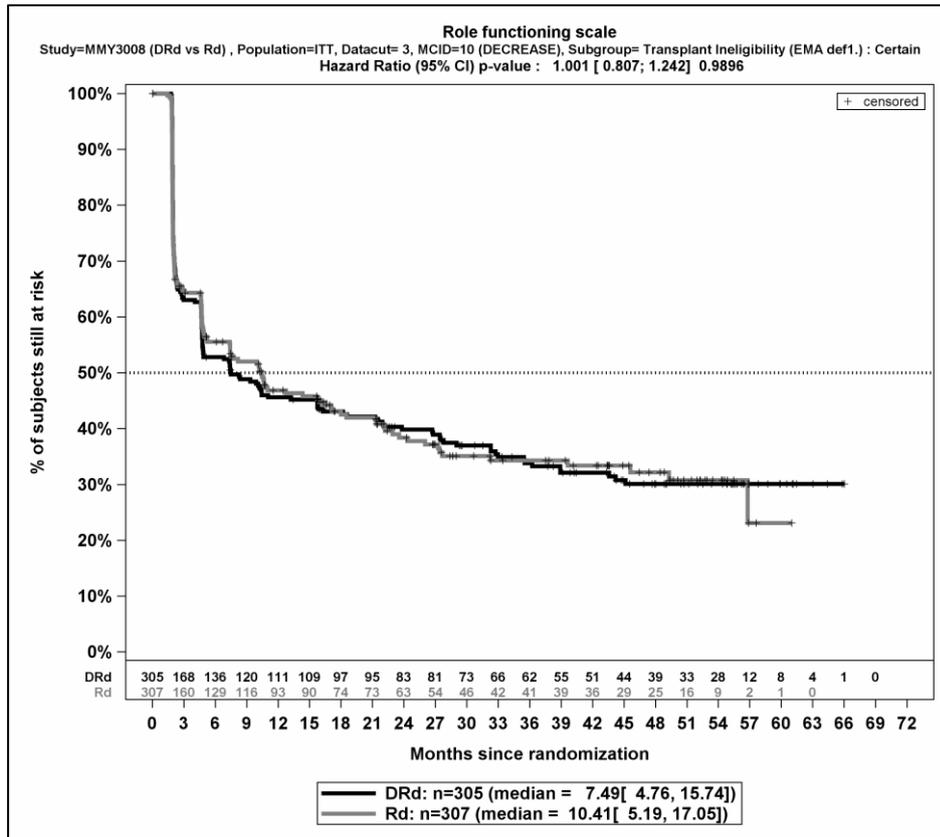
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS 1, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

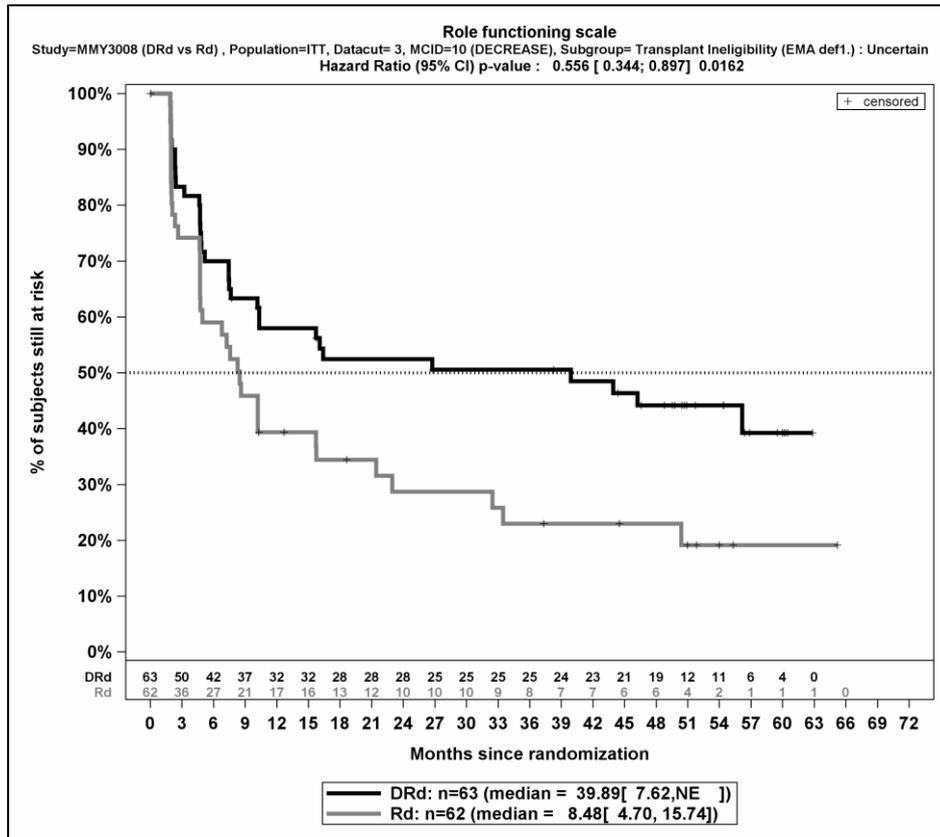
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS \geq 2, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

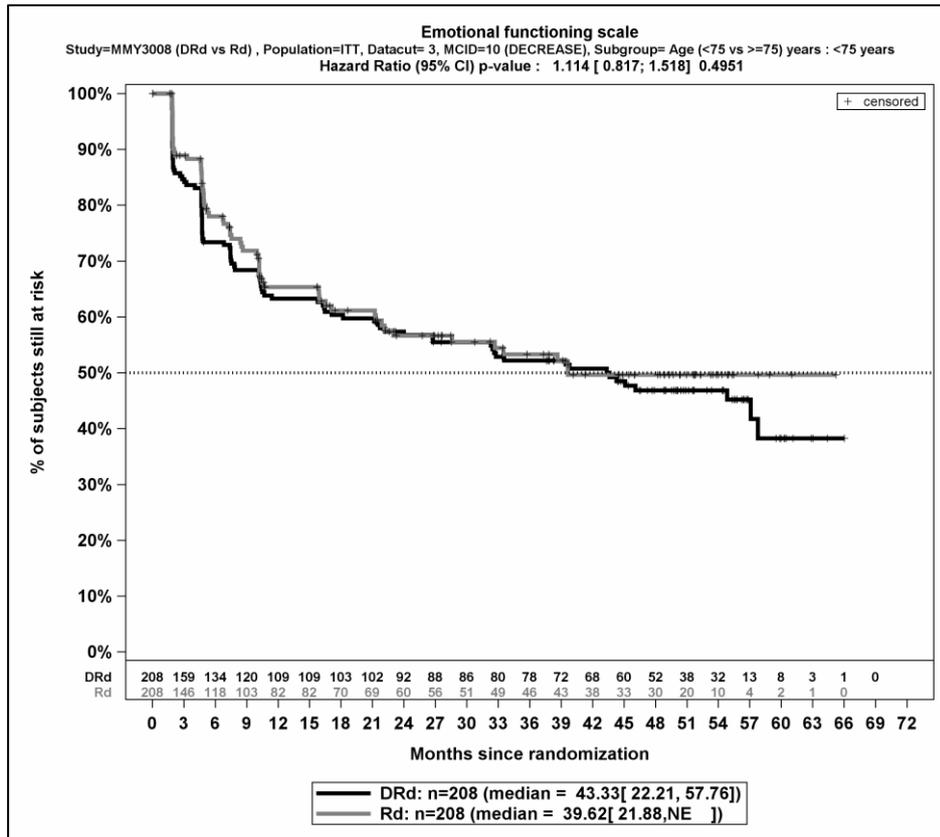
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

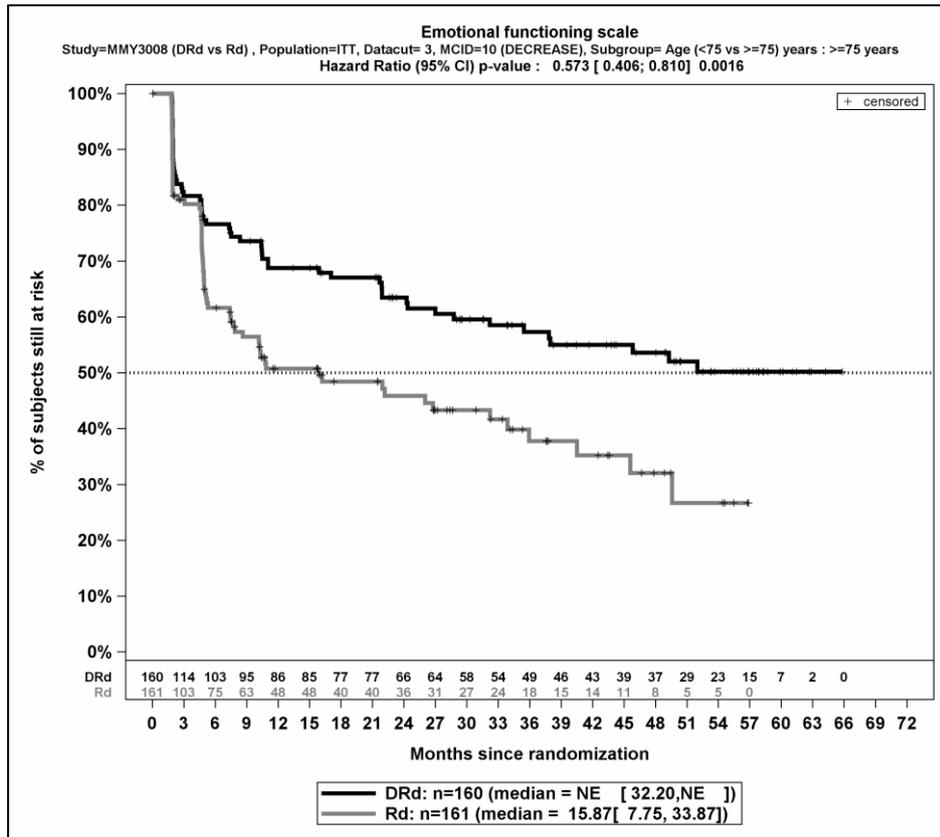
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

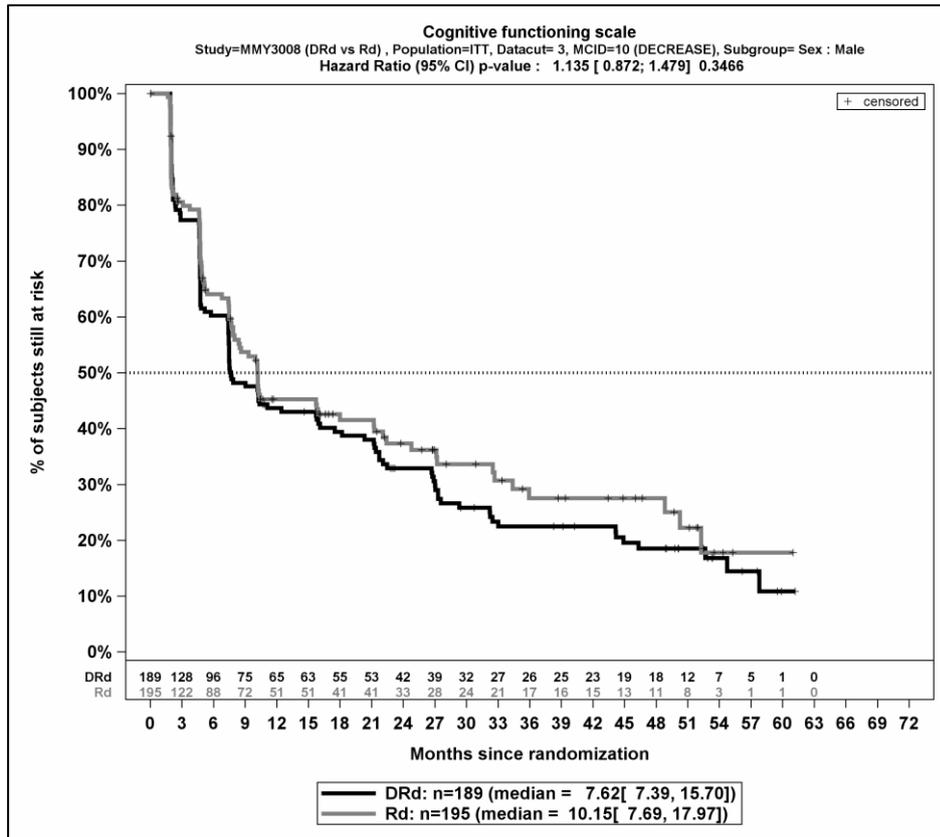
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter (2 Kategorien)*, Kategorie *<75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

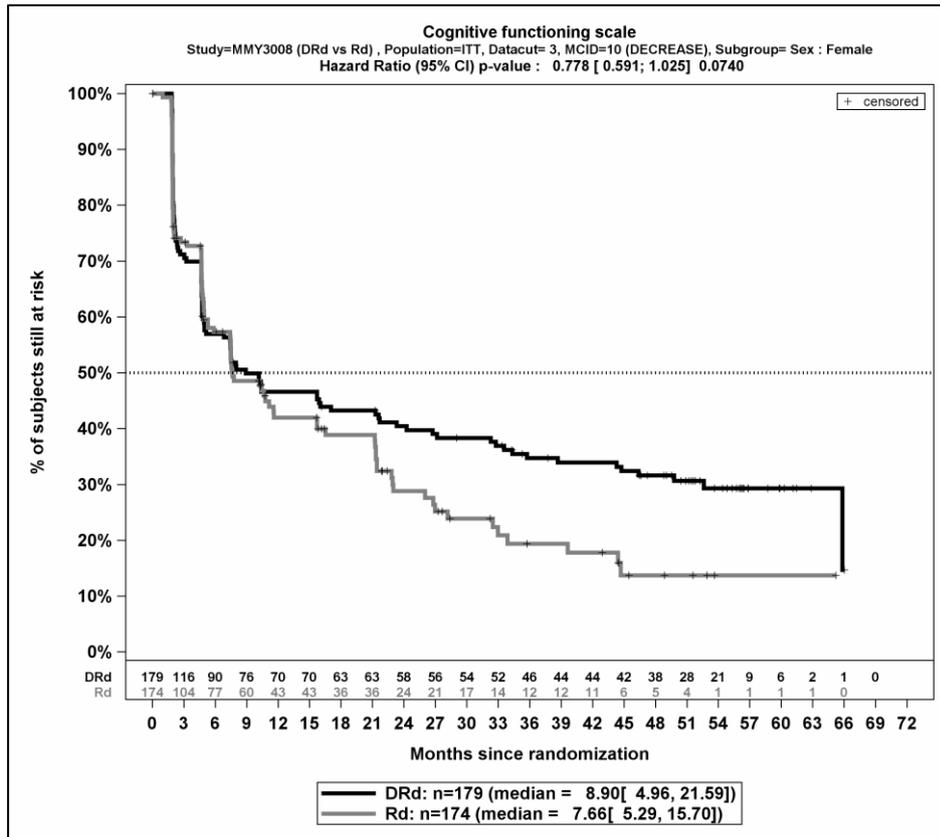
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter (2 Kategorien)*, Kategorie *≥75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

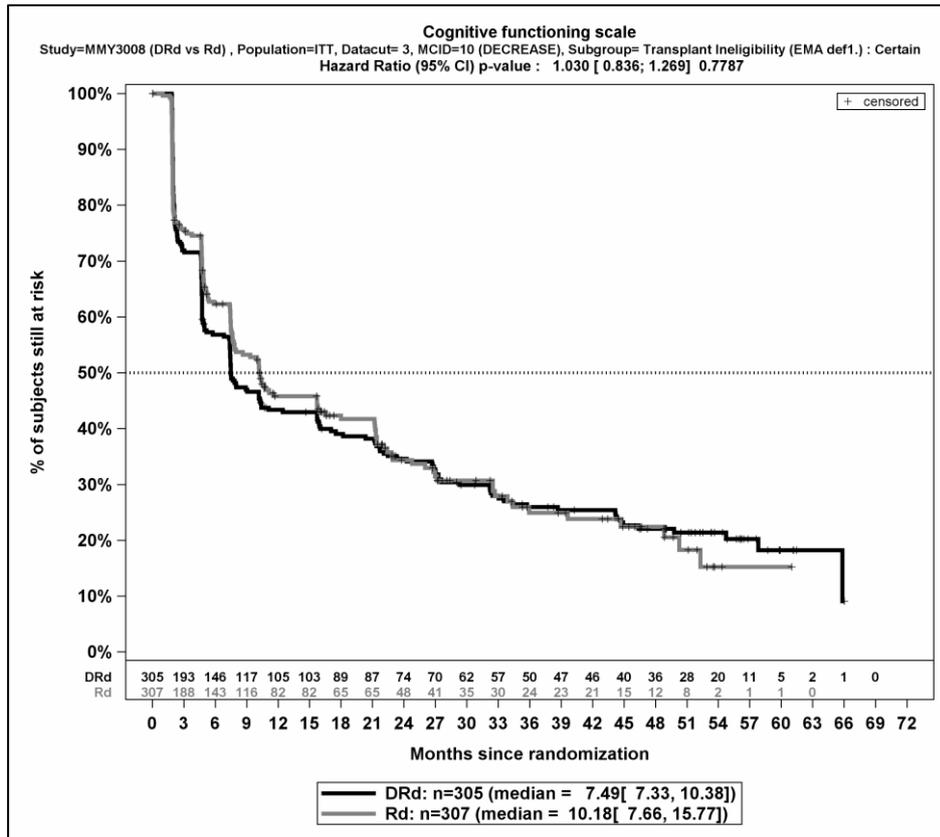
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

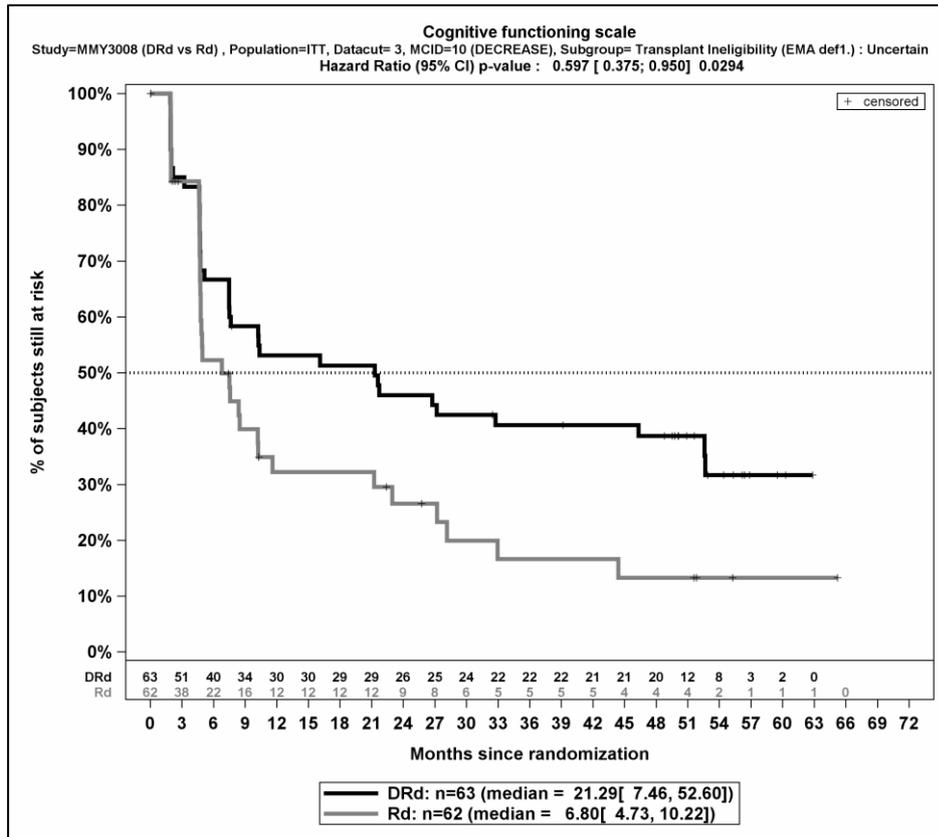
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht, Kategorie weiblich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52).

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Endpunktkategorie Verträglichkeit - *Unerwünschte Ereignisse* sind für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse, für die signifikanten SOC bzw. signifikanten PT und für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse im Folgenden für die Studie MAIA dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu dem in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit für die Studie MAIA und Effektmodifikatoren

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| Verträglichkeit^{a, b, g} | | | | | | | |
| Gesamtrate – Jegliche UE | | | | | | | |
| MAIA | 0,4471 | 0,9086 | 0,9060 | 0,9725 | 0,9880 | 0,7465 | 0,2883 |
| Gesamtrate – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | |
| MAIA | 0,3394 | 0,3888 | 0,9676 | 0,2762 | 0,5633 | 0,1014 | 0,2037 |
| Gesamtrate – Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| MAIA | 0,3440 | 0,3778 | 0,8133 | 0,0589 | 0,5329 | 0,4972 | 0,0087 |
| Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | |
| MAIA | 0,1704 | 0,2551 | 0,7557 | 0,2300 | 0,9517 | 0,4098 | 0,9071 |
| Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | |
| MAIA | 0,5957 | 0,8763 | 0,3396 | 0,4543 | 0,9698 | 0,2661 | 0,3962 |
| Signifikante SOC (MedDRA) – Jegliche UE | | | | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| MAIA | 0,1377 | 0,8178 | 0,6135 | 0,8209 | 0,6958 | 0,7769 | 0,4945 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems | | | | | | | |
| MAIA | 0,6305 | 0,6613 | 0,0556 | 0,4475 | 0,3130 | 0,5757 | 0,6611 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | |
| MAIA | 0,6211 | 0,2095 | 0,9409 | 0,3017 | 0,5678 | 0,6655 | 0,7180 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,5279 | 0,1826 | 0,0890 | 0,3424 | 0,4867 | 0,5263 | 0,6763 |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,8182 | 0,6328 | 0,1163 | 0,3517 | 0,2131 | 0,4187 | 0,8091 |
| Untersuchungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,0453 | 0,6145 | 0,9257 | 0,0526 | 0,4383 | 0,8077 | 0,9737 |
| Augenerkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,0118 | 0,9429 | 0,2263 | 0,3841 | 0,6233 | 0,4188 | 0,8115 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | | | | |
| MAIA | 0,2653 | 0,8849 | 0,9855 | 0,4136 | 0,4905 | 0,6922 | 0,1754 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|--|---|--|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | | |
| MAIA | 0,9461 | 0,5990 | 0,9850 | 0,5988 | 0,7516 | 0,9871 | 0,9817 |
| Signifikante SOC (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems | | | | | | | |
| MAIA | 0,9811 | 0,2932 | 0,5671 | 0,9021 | 0,6979 | 0,4868 | 0,7155 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | |
| MAIA | 0,2124 | 0,2636 | 0,9864 | 0,3329 | 0,9943 | 0,3024 | 0,9852 |
| Signifikante SOC (MedDRA) – Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,7339 | 0,5725 | 0,5014 | 0,2645 | 0,8925 | 0,7247 | 0,5700 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | |
| MAIA | 0,5094 | 0,9883 | 0,9994 | 0,9928 | 1,0000 | 0,9913 | 0,9893 |
| Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | |
| MAIA | 0,6614 | 0,4580 | 0,9907 | 0,9920 | 1,0000 | 0,9939 | 0,9928 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,9913 | 0,9909 | 0,9949 | 0,9940 | 1,0000 | 0,9900 | 0,9922 |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,9904 | 0,9918 | 0,9943 | 0,9932 | 1,0000 | 0,9919 | 0,9914 |
| Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,5639 | 0,6819 | 0,9875 | 0,9850 | 0,4603 | 0,9863 | 0,3381 |
| <i>Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,6850 | 0,4609 | 0,9927 | 0,3525 | 0,9998 | 0,9929 | 0,9892 |
| Signifikante PT (MedDRA) – Jegliche UE | | | | | | | |
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,3016 | 0,1863 | 0,5931 | 0,0307 | 0,3601 | 0,2225 | 0,3865 |
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,7149 | 0,3017 | 0,1673 | 0,6327 | 0,9313 | 0,3891 | 0,4616 |
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster</i> | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|--|---|--|
| MAIA | 0,2800 | 0,9161 | 0,9996 | 0,7155 | 0,9762 | 0,9800 | 0,6993 |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,7765 | 0,3172 | 0,2415 | 0,1053 | 0,1656 | 0,6433 | 0,0180 |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,5794 | 0,5004 | 0,2290 | 0,3500 | 0,9816 | 0,6322 | 0,3491 |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,6773 | 0,9954 | 0,5236 | 0,9016 | 0,7034 | 0,5707 | 0,2516 |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,5649 | 0,9899 | 0,9931 | 0,9910 | 0,7630 | 0,9995 | 0,8741 |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,5800 | 0,2125 | 0,9995 | 0,9995 | 0,1928 | 0,9903 | 0,9868 |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,2553 | 0,1417 | 0,4677 | 0,1137 | 0,3953 | 0,2790 | 0,3444 |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,1954 | 0,7913 | 0,0479 | 0,3105 | 0,1914 | 0,1770 | 0,7784 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|---|--|--|------------------------------------|---|--|---|--|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,6767 | 0,4239 | 0,2311 | 0,0791 | 0,0509 | 0,5446 | 0,8190 |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,9163 | 0,7664 | 0,1865 | 0,1647 | 0,2616 | 0,2811 | 0,0160 |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,2226 | 0,9390 | 0,1059 | 0,6431 | 0,8925 | 0,7043 | 0,2501 |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,1037 | 0,1120 | 0,8298 | 0,7081 | 0,4891 | 0,3434 | 0,2285 |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,1864 | 0,9771 | 0,0588 | 0,8316 | 0,8288 | 0,5939 | 0,9299 |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,4883 | 0,0237 | 0,6486 | 0,9950 | 0,2073 | 0,5886 | 0,7758 |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,2239 | 0,9918 | 0,0884 | 0,3192 | 0,7361 | 0,3193 | 0,2269 |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe</i> | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| MAIA | 0,6809 | 0,1575 | 0,5030 | 0,5874 | 0,0810 | 0,4132 | 0,9905 |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,8450 | 0,5925 | 0,1164 | 0,6090 | 0,6019 | 0,6311 | 0,1418 |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,1640 | 0,0219 | 0,0083 | 0,1622 | 0,9509 | 0,5120 | 0,8680 |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,9899 | 0,9906 | 0,9911 | 0,9928 | 1,0000 | 0,1953 | 0,9911 |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,9296 | 0,9905 | 0,9921 | 0,9917 | 0,9450 | 0,9939 | 0,3336 |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,7587 | 0,1453 | 0,4400 | 0,8345 | 0,3472 | 0,1982 | 0,5120 |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,8927 | 0,7329 | 0,9913 | 0,8656 | 0,9793 | 0,9909 | 0,8158 |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,8905 | 0,3939 | 0,1686 | 0,6578 | 0,0746 | 0,9898 | 0,3102 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|---|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| <i>Gefäßerkrankungen - Hypertonie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,8006 | 0,4566 | 0,3315 | 0,2435 | 0,9827 | 0,2468 | 0,4671 |
| <i>Untersuchungen – Gewicht erniedrigt</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,5056 | 0,9601 | 0,0664 | 0,3775 | 0,6754 | 0,2972 | 0,9787 |
| <i>Untersuchungen – Gewicht erhöht</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,6855 | 0,8128 | 0,9894 | 0,4604 | 0,9371 | 0,7348 | 0,2913 |
| <i>Herzerkrankungen - Vorhofflimmern</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,2017 | 0,0527 | 0,9381 | 0,9162 | 0,4279 | 0,9415 | 0,1634 |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,7035 | 0,8896 | 0,9994 | 0,9923 | 0,9349 | 0,9923 | 0,9886 |
| Signifikante PT (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,3369 | 0,4389 | 0,2962 | 0,4216 | 0,0978 | 0,7889 | 0,9225 |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie</i> | | | | | | | |
| MAIA | 0,3204 | 0,8391 | 0,5774 | 0,3577 | 0,6967 | 0,4631 | 0,2535 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|--|---|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,9458 | 0,6712 | 0,3101 | 0,1126 | 0,4593 | 0,3697 | 0,0493 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | | | | | | | |
| MAIA | 0,8732 | 0,4295 | 0,9995 | 0,9996 | 1,0000 | 0,9886 | 0,9903 |
| Signifikante PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | | | | | | | |
| MAIA | 0,9473 | 0,7746 | 0,9994 | 0,9995 | 1,0000 | 0,9995 | 0,9995 |
| UE von besonderem Interesse – Jegliche UE | | | | | | | |
| Infusionsreaktionen | | | | | | | |
| MAIA | 1,0000 | 0,9999 | 0,9998 | 0,9998 | 1,0000 | 0,9998 | NA |
| SMQ Blutungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,2082 | 0,6390 | 0,3784 | 0,5619 | 0,3082 | 0,6722 | NA |
| Zytopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,9173 | 0,6133 | 0,0421 | 0,3268 | 0,2854 | 0,6987 | NA |
| PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|--|---|--|
| MAIA | 0,5741 | 0,4849 | 0,2283 | 0,0616 | 0,0475 | 0,5402 | NA |
| PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,9154 | 0,3988 | 0,1822 | 0,5933 | 0,6193 | 0,6123 | NA |
| PT-Aggregation Anämie | | | | | | | |
| MAIA | 0,4661 | 0,7387 | 0,5386 | 0,7251 | 0,8392 | 0,8567 | NA |
| PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,2226 | 0,9390 | 0,1059 | 0,6431 | 0,8925 | 0,7043 | 0,2501 |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,3820 | 0,9147 | 0,6820 | 0,8192 | 0,6833 | 0,3096 | NA |
| PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | |
| MAIA | 0,6302 | 0,1549 | 0,2770 | 0,7788 | 0,4856 | 0,2076 | NA |
| PT-Aggregation Virusinfektion | | | | | | | |
| MAIA | 0,9895 | 0,2435 | 0,7320 | 0,8531 | 0,4670 | 0,1289 | NA |
| Sekundärmalignome | | | | | | | |
| MAIA | 0,8052 | 0,7816 | 0,2914 | 0,3262 | 0,8671 | 0,0443 | 0,5016 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^c) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|---|--|--|------------------------------------|---|--|---|--|
| UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | |
| Infusionsreaktionen | | | | | | | |
| MAIA | 0,9998 | 0,9999 | 0,9983 | 0,9997 | 1,0000 | 1,0000 | NA |
| SMQ Blutungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,0905 | 0,3621 | 0,9880 | 0,9485 | 0,8176 | 0,9884 | NA |
| Zytopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,8981 | 0,2898 | 0,5456 | 0,9248 | 0,6070 | 0,4775 | NA |
| PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,2384 | 0,5221 | 0,3005 | 0,3765 | 0,0825 | 0,7826 | NA |
| PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,9316 | 0,4691 | 0,5585 | 0,6438 | 0,1461 | 0,4818 | NA |
| PT-Aggregation Anämie | | | | | | | |
| MAIA | 0,3204 | 0,8391 | 0,5774 | 0,3577 | 0,6967 | 0,4631 | NA |
| PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,4398 | 0,4359 | 0,2162 | 0,5938 | 0,7636 | 0,8132 | 0,4633 |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,3278 | 0,5909 | 0,3724 | 0,3295 | 0,2876 | 0,7052 | NA |
| PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Virusinfektion | | | | | | | |
| MAIA | 0,8337 | 0,2659 | 0,9150 | 0,3215 | 0,7537 | 0,9902 | NA |
| UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| Infusionsreaktionen | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| SMQ Blutungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,1396 | 0,2928 | 0,9884 | 0,7364 | 0,9769 | 0,5038 | NA |
| Zytopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,2648 | 0,1212 | 0,8827 | 0,4503 | 0,7131 | 0,2286 | NA |
| PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,9236 | 0,3516 | 0,9727 | 0,7530 | 0,9439 | 0,9896 | NA |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Anämie | | | | | | | |
| MAIA | 0,2048 | 0,1927 | 0,9997 | 0,2919 | 0,8269 | 0,6153 | 0,9923 |
| PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,7339 | 0,5725 | 0,5014 | 0,2645 | 0,8925 | 0,7247 | NA |
| PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Virusinfektion | | | | | | | |
| MAIA | 0,3284 | 0,7157 | 0,9804 | 0,2854 | 0,6243 | 0,9897 | NA |
| UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | |
| Infusionsreaktionen | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| SMQ Blutungen | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| Zytopenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Anämie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,7459 | 0,9934 | 0,7916 | 0,9932 | 0,9679 | 0,3235 | NA |
| PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| MAIA | | | | | | | |
| Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| PT-Aggregation Virusinfektion | | | | | | | |
| MAIA | | | | | | | |
| Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | |
| Infusionsreaktionen | | | | | | | |
| MAIA | | | | | | | |
| Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| SMQ Blutungen | | | | | | | |
| MAIA | | | | | | | |
| Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Zytopenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,6611 | 0,3225 | 0,9918 | 0,9914 | 0,3985 | 0,9891 | NA |
| PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | |
| MAIA | 0,3576 | 0,5311 | 0,9905 | 0,9935 | 1,0000 | 0,9917 | NA |
| PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | |
| MAIA | | | | | | | |
| Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| PT-Aggregation Anämie | | | | | | | |

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

| Endpunkt Studie | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) | Ethnie (weiß vs. andere) | Region (Nordamerika vs. andere) | Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min) | Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^c) | EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f) |
|--|--|--|------------------------------------|---|---|---|--|
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| MAIA | 0,6116 | 0,3427 | 0,7222 | 0,9898 | 0,9226 | 0,1780 | NA |
| PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| PT-Aggregation Virusinfektion | | | | | | | |
| MAIA | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | |
| a: Analyse-Population: Safety-Population b: 3. Datenschnitt (19.02.2021) c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|---|
| <p>Endpunkt Studie</p> | <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> | <p>Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> | <p>Ethnie (weiß vs. andere)</p> | <p>Region (Nordamerika vs. andere)</p> | <p>Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> | <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)</p> | <p>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^e vs. Nicht-EMA-Population ^f)</p> |
| <p>g: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53, 54).</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.

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

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - GesamtratenTabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwerwiegende UE*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Schwerwiegende UE, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 245/301 (81,4 %) | 9,43 [5,36; 14,36] | 216/304 (71,1 %) | 9,82 [7,29; 12,71] | 1,78 [1,22; 2,61] p=0,0028 | 1,15 [1,05; 1,25] p=0,0030 | 10,30 % [3,60 %; 17,10 %] p=0,0026 | 1,04 [0,87; 1,25] p=0,6381 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 36/63 (57,1 %) | 30,72 [13,50; NA] | 41/61 (67,2 %) | 13,44 [5,39; 18,20] | 0,65 [0,31; 1,35] p=0,2498 | 0,85 [0,65; 1,12] p=0,2499 | -10,10 % [-27,00 %; 6,90 %] p=0,2449 | 0,57 [0,36; 0,90] p=0,0165 |

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

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

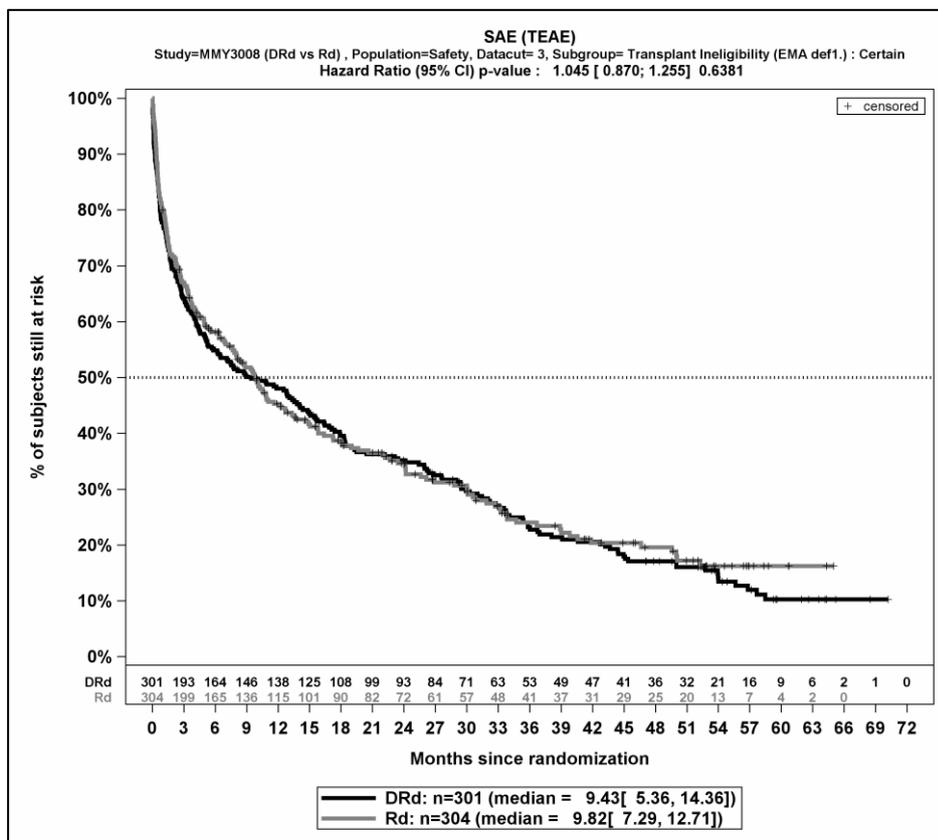
f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0087. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,87; 1,25]; p=0,6381). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,36; 0,90]; p=0,0165). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

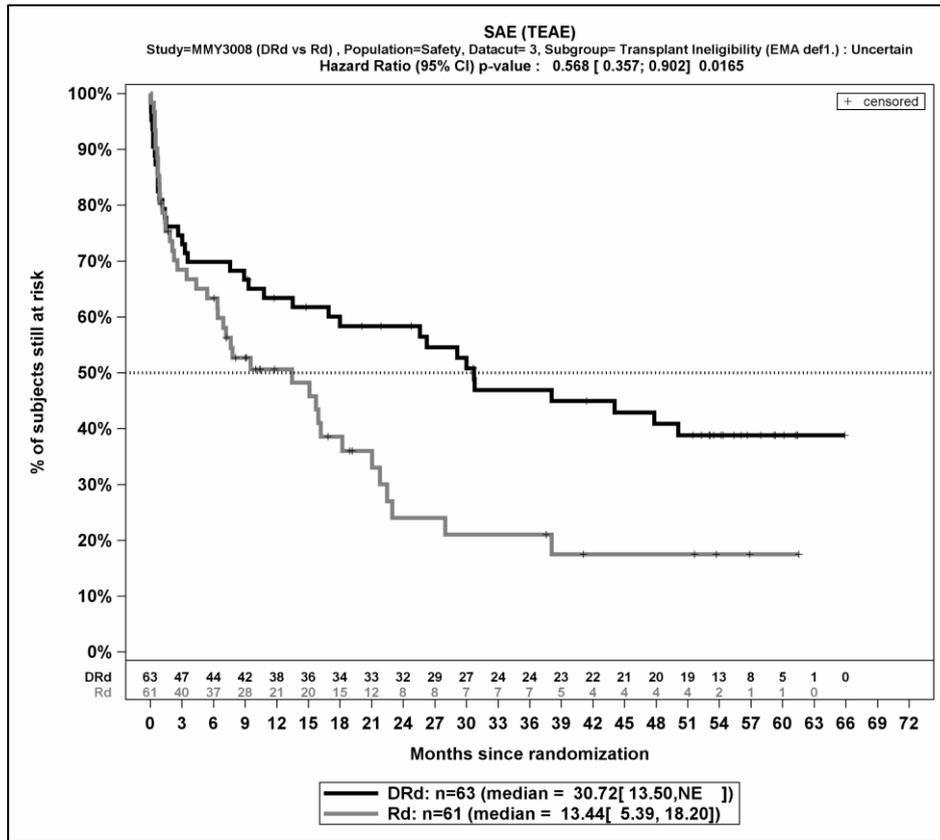
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* der Studie MAIA für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-194 bis Abbildung 4-195.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt

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

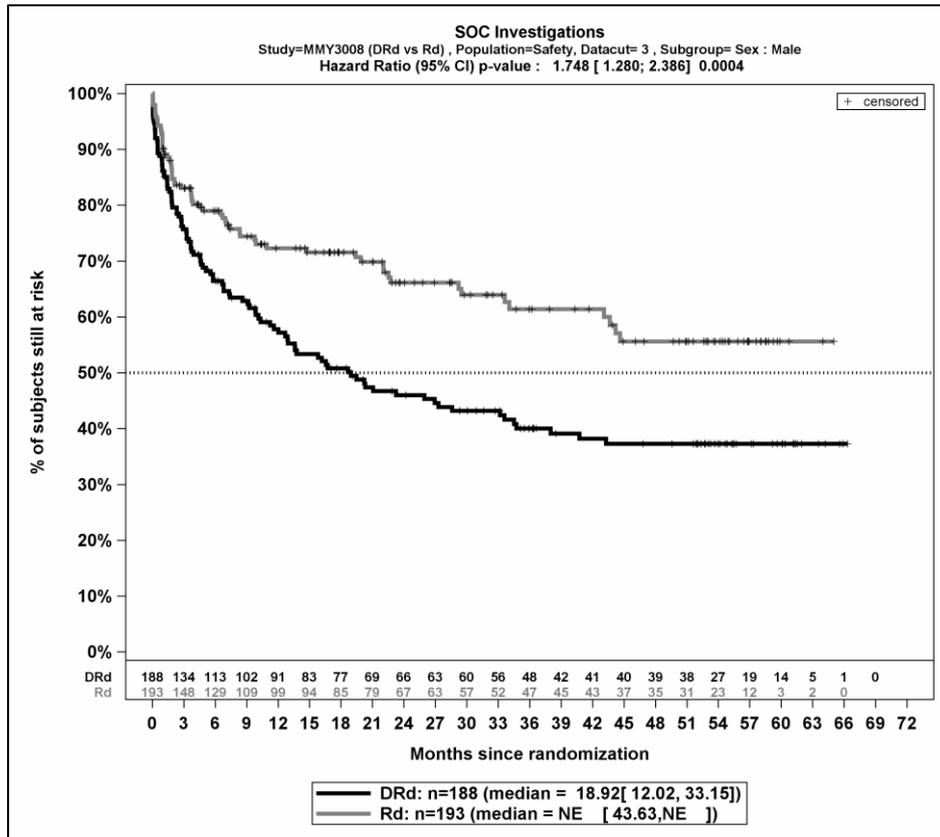
4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOCTabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante SOC*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Jegliche UE - SOC Untersuchungen, Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 104/188 (55,3 %) | 18,92 [12,03; 33,15] | 64/193 (33,2 %) | NA [43,63; NA] | 2,50 [1,65; 3,78] p<0,0001 | 1,67 [1,31; 2,12] p<0,0001 | 22,20 % [12,40 %; 31,90 %] p<0,0001 | 1,75 [1,28; 2,39] p=0,0004 |
| weiblich | 78/176 (44,3 %) | NA [29,47; NA] | 64/172 (37,2 %) | NA [28,32; NA] | 1,34 [0,88; 2,06] p=0,1779 | 1,19 [0,92; 1,54] p=0,1793 | 7,10 % [-3,20 %; 17,40 %] p=0,1760 | 1,11 [0,80; 1,55] p=0,5374 |
| Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| weiblich | 87/176 (49,4 %) | 34,63 [24,80; 53,65] | 63/172 (36,6 %) | 35,38 [26,58; NA] | 1,69 [1,10; 2,60] p=0,0160 | 1,35 [1,05; 1,73] p=0,0173 | 12,80 % [2,50 %; 23,10 %] p=0,0150 | 1,05 [0,76; 1,46] p=0,7514 |
| männlich | 67/188 (35,6 %) | NA [36,76; NA] | 84/193 (43,5 %) | 23,92 [19,05; 30,26] | 0,72 [0,48; 1,08] p=0,1162 | 0,82 [0,64; 1,05] p=0,1178 | -7,90 % [-17,70 %; 1,90 %] p=0,1143 | 0,58 [0,42; 0,81] p=0,0012 |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Untersuchungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0453. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,75 [1,28; 2,39]; p=0,0004). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,80; 1,55]; p=0,5374). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Augenerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,76; 1,46]; p=0,7514). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,42; 0,81]; p=0,0012). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

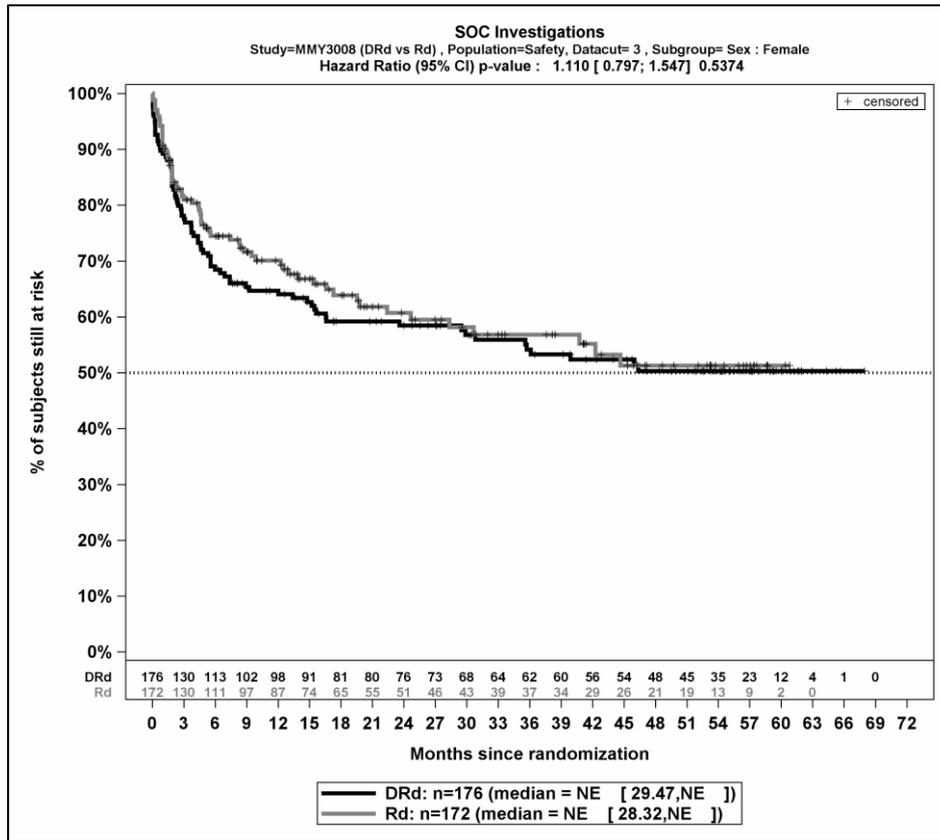
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante SOC* der Studie MAIA für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-196 bis Abbildung 4-199.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

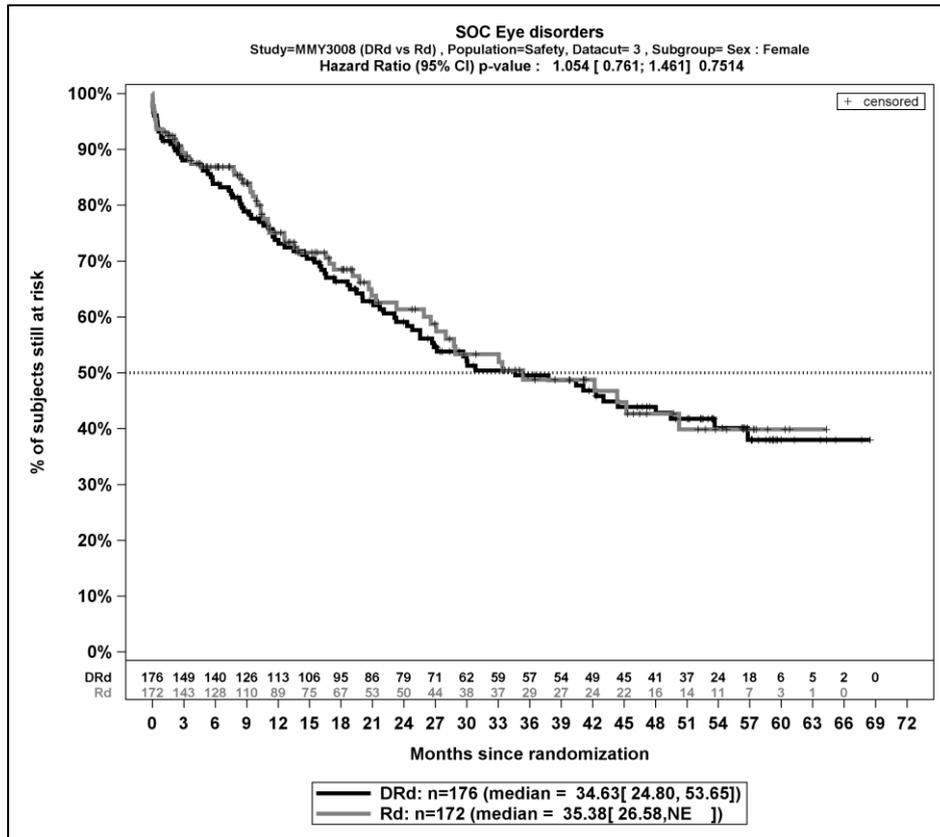
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

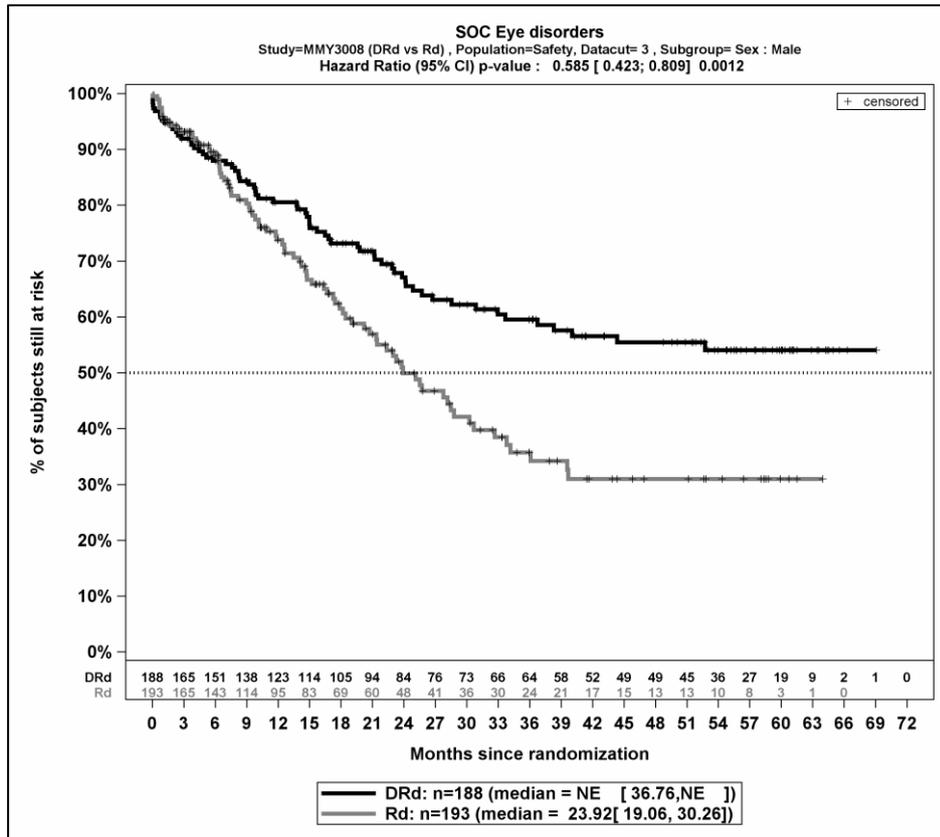
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 3. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PTTabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante PT*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Pneumonie - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| andere | 71/265 (26,8 %) | NA [NA; NA] | 52/266 (19,5 %) | NA [NA; NA] | 1,51 [1,00; 2,26] p=0,0481 | 1,37 [1,00; 1,88] p=0,0496 | 7,20 % [0,10 %; 14,40 %] p=0,0471 | 1,15 [0,80; 1,65] p=0,4477 |
| Nord Amerika | 39/99 (39,4 %) | 55,66 [23,59; NA] | 14/99 (14,1 %) | NA [NA; NA] | 3,95 [1,97; 7,90] p<0,0001 | 2,79 [1,62; 4,80] p=0,0002 | 25,30 % [13,40 %; 37,10 %] p<0,0001 | 2,50 [1,35; 4,60] p=0,0034 |
| Ermüdung - Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 143/301 (47,5 %) | 36,04 [23,46; NA] | 94/304 (30,9 %) | NA [NA; NA] | 2,02 [1,45; 2,82] p<0,0001 | 1,54 [1,25; 1,89] p<0,0001 | 16,60 % [8,90 %; 24,30 %] p<0,0001 | 1,54 [1,19; 2,00] p=0,0012 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 19/63 (30,2 %) | NA [NA; NA] | 20/61 (32,8 %) | NA [24,38; NA] | 0,89 [0,41; 1,89] p=0,7536 | 0,92 [0,55; 1,55] p=0,7528 | -2,60 % [-19,00 %; 13,70 %] p=0,7527 | 0,69 [0,36; 1,29] p=0,2431 |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur - Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 38/334 (11,4 %) | NA [NA; NA] | 39/335 (11,6 %) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,61; 1,57] p=0,9147 | 0,98 [0,64; 1,49] p=0,9146 | -0,30 % [-5,10 %; 4,60 %] p=0,9146 | 0,77 [0,49; 1,21] p=0,2651 |
| andere | 2/30 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 8/30 (26,7 %) | NA [14,65; NA] | 0,20 [0,04; 1,02] p=0,0393 | 0,25 [0,06; 1,08] p=0,0636 | -20,00 % [-38,20 %; -1,80 %] p=0,0310 | 0,16 [0,03; 0,78] p=0,0227 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Leukopenie - Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 67/301 (22,3 %) | NA [NA; NA] | 32/304 (10,5 %) | NA [NA; NA] | 2,43 [1,54; 3,84] p<0,0001 | 2,12 [1,43; 3,12] p=0,0002 | 11,70 % [5,90 %; 17,60 %] p<0,0001 | 2,13 [1,40; 3,25] p=0,0004 |
| Nicht-EMA-Population ^f | 6/63 (9,5 %) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8 %) | NA [57,33; NA] | 0,61 [0,20; 1,83] p=0,3738 | 0,65 [0,24; 1,71] p=0,3770 | -5,20 % [-16,70 %; 6,20 %] p=0,3718 | 0,47 [0,16; 1,34] p=0,1568 |
| Parästhesie - Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Alter | | | | | | | | |
| <75 Jahre | 46/207 (22,2 %) | NA [NA; NA] | 15/206 (7,3 %) | NA [NA; NA] | 3,64 [1,96; 6,76] p<0,0001 | 3,05 [1,76; 5,29] p<0,0001 | 14,90 % [8,30 %; 21,60 %] p<0,0001 | 2,82 [1,57; 5,05] p=0,0005 |
| ≥75 Jahre | 19/157 (12,1 %) | NA [NA; NA] | 16/159 (10,1 %) | NA [NA; NA] | 1,23 [0,61; 2,49] p=0,5642 | 1,20 [0,64; 2,25] p=0,5643 | 2,00 % [-4,90 %; 9,00 %] p=0,5636 | 1,03 [0,53; 2,02] p=0,9217 |
| Rhinorrhoe - Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 28/334 (8,4 %) | NA [NA; NA] | 7/335 (2,1 %) | NA [NA; NA] | 4,29 [1,85; 9,96] p=0,0003 | 4,01 [1,78; 9,06] p=0,0008 | 6,30 % [3,00 %; 9,60 %] p=0,0002 | 3,70 [1,61; 8,48] p=0,0020 |
| andere | 1/30 (3,3 %) | NA [NA; NA] | 5/30 (16,7 %) | NA [NA; NA] | 0,17 [0,02; 1,58] p=0,0878 | 0,20 [0,03; 1,61] p=0,1306 | -13,30 % [-28,10 %; 1,50 %] p=0,0775 | 0,17 [0,02; 1,41] p=0,0997 |
| Rhinorrhoe - Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Alter | | | | | | | | |
| <75 Jahre | 23/207 (11,1 %) | NA [NA; NA] | 5/206 (2,4 %) | NA [NA; NA] | 5,03 [1,87; 13,49] p=0,0005 | 4,58 [1,77; 11,81] p=0,0017 | 8,70 % [3,90 %; 13,50 %] p=0,0004 | 4,35 [1,65; 11,46] p=0,0029 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|-----------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| ≥75 Jahre | 6/157 (3,8 %) | NA [NA; NA] | 7/159 (4,4 %) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,28; 2,63] p=0,7952 | 0,87 [0,30; 2,52] p=0,7951 | -0,60 % [-5,00 %; 3,80 %] p=0,7948 | 0,74 [0,25; 2,23] p=0,5974 |

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen.

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

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

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥3)* – *Signifikante PT*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Leukopenie - Schwere UE (CTCAE ≥3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population ^e | 38/301 (12,6 %) | NA [NA; NA] | 17/304 (5,6 %) | NA [NA; NA] | 2,44 [1,34; 4,43] p=0,0026 | 2,26 [1,30; 3,91] p=0,0037 | 7,00 % [2,50 %; 11,60 %] p=0,0025 | 2,19 [1,23; 3,88] p=0,0075 |

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

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|-----------------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Nicht-EMA-Population ^f | 4/63 (6,3 %) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8 %) | NA [NA; NA] | 0,62 [0,17; 2,32] p=0,4777 | 0,65 [0,19; 2,18] p=0,4802 | -3,50 % [-13,10 %; 6,10 %] p=0,4764 | 0,48 [0,13; 1,74] p=0,2651 |

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

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

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

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Pneumonie (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0307. In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,80; 1,65]; p=0,4477). In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,50 [1,35; 4,60]; p=0,0034). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ermüdung (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0180. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,54 [1,19; 2,00]; p=0,0012). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,36; 1,29]; p=0,2431). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0479. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,49; 1,21]; p=0,2651). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,16 [0,03; 0,78]; p=0,0227). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Leukopenie (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0160. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,13 [1,40; 3,25]; p=0,0004). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,16; 1,34]; p=0,1568). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

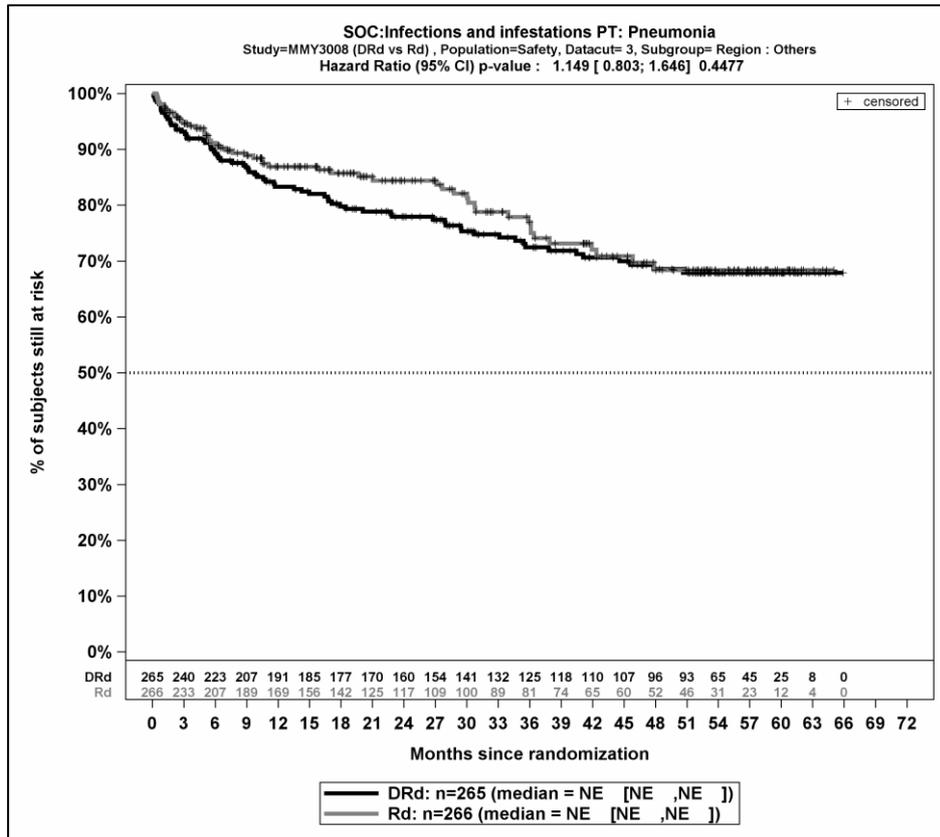
Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Parästhesie (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0237. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,82 [1,57; 5,05]; p=0,0005). In der Kategorie *≥75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,53; 2,02]; p=0,9217). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rhinorrhoe (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0083. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,70 [1,61; 8,48]; p=0,0020). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,17 [0,02; 1,41]; p=0,0997). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rhinorrhoe (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0219. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,35 [1,65; 11,46]; p=0,0029). In der Kategorie *≥75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,25; 2,23]; p=0,5974). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum dritten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0493. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,19 [1,23; 3,88]; p=0,0075). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,13; 1,74]; p=0,2651). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

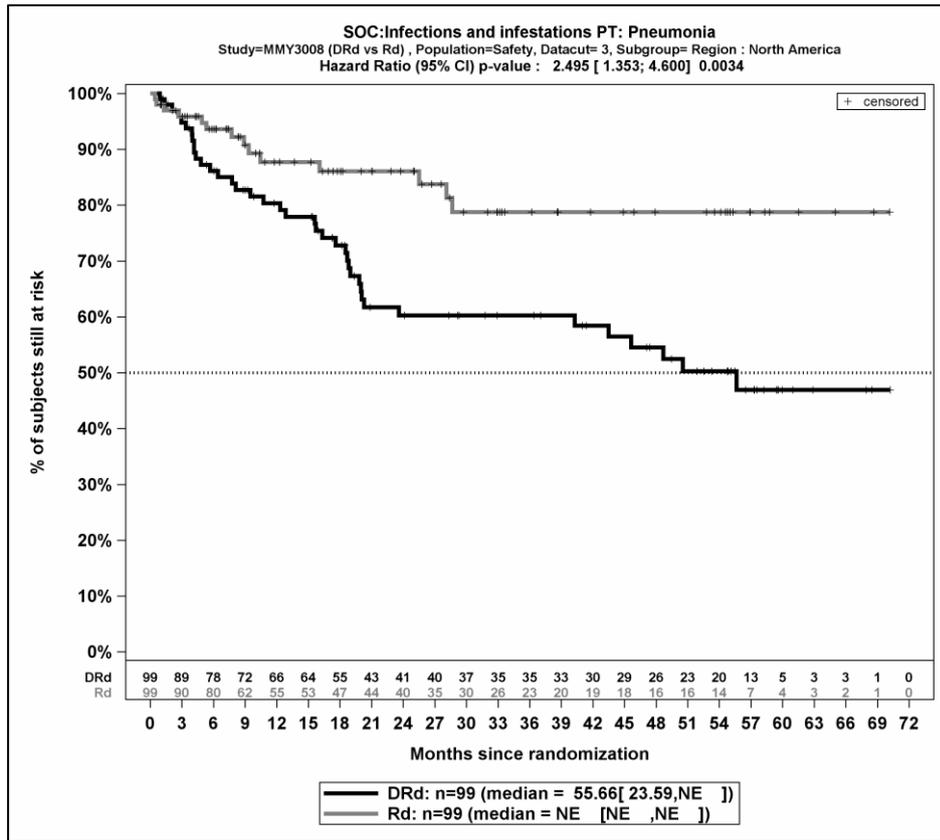
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte UE - Signifikante PT* der Studie MAIA für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-200 bis Abbildung 4-215



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

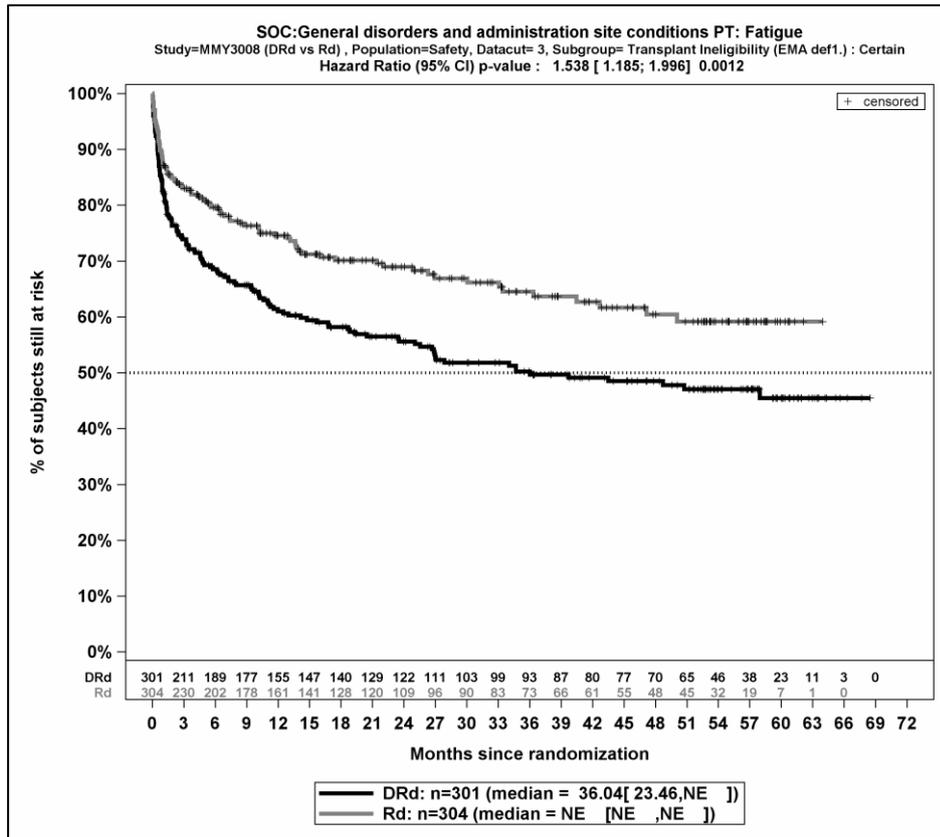
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pneumonie (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)*, Safety-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

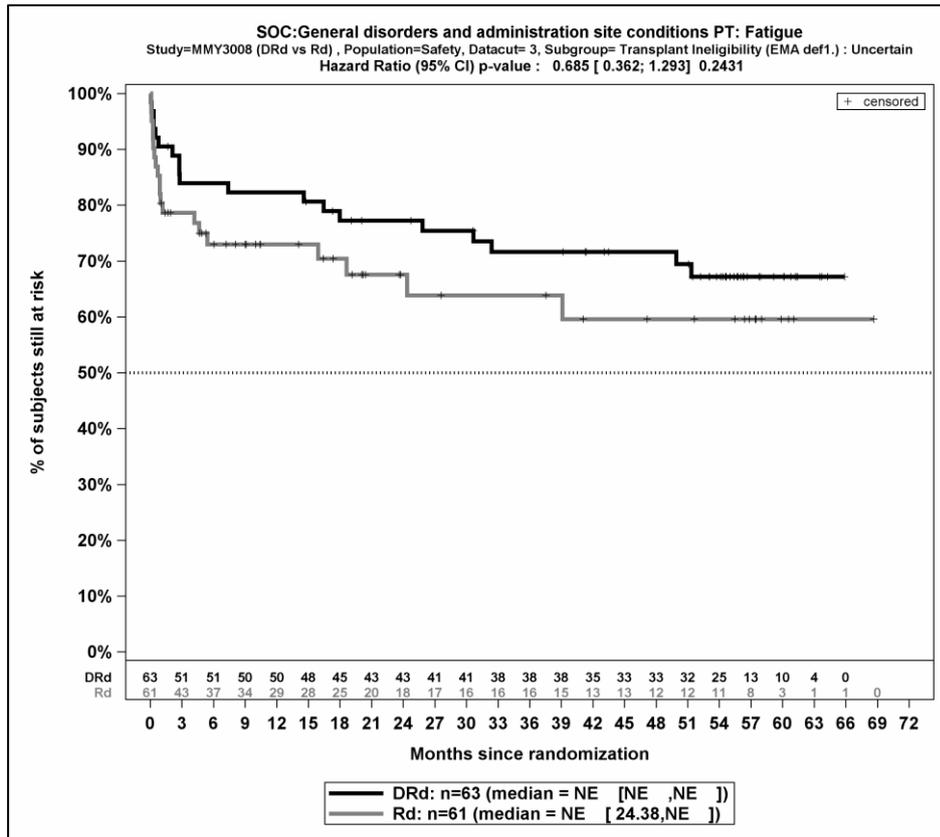
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pneumonie* (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), Safety-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Nord Amerika*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

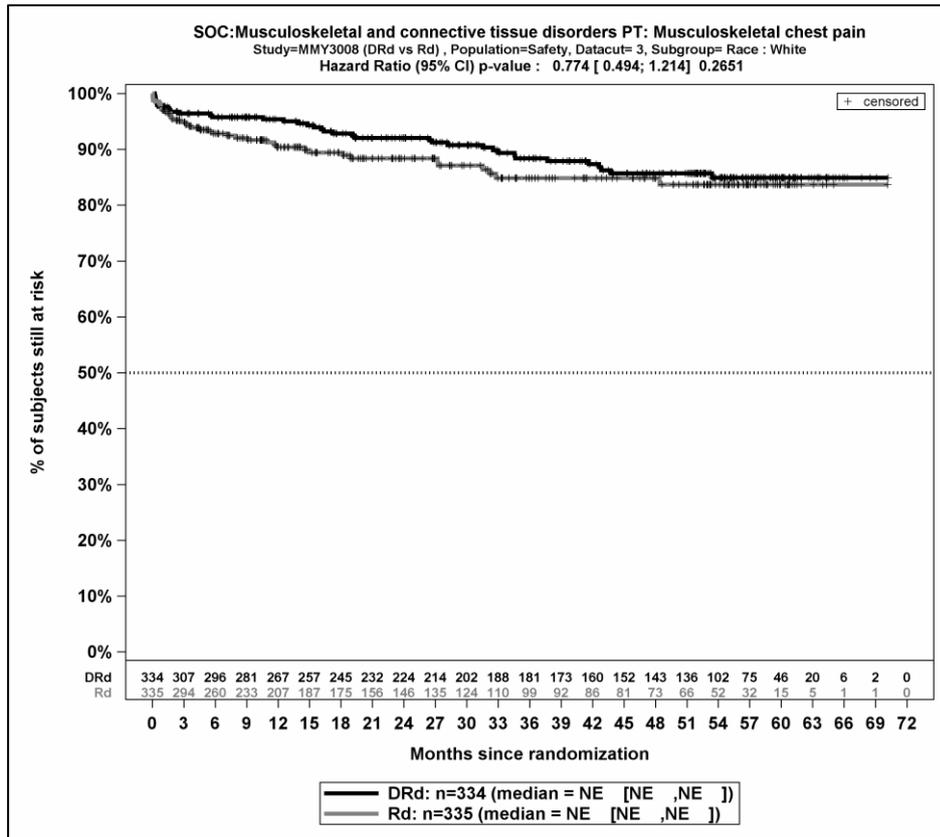
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

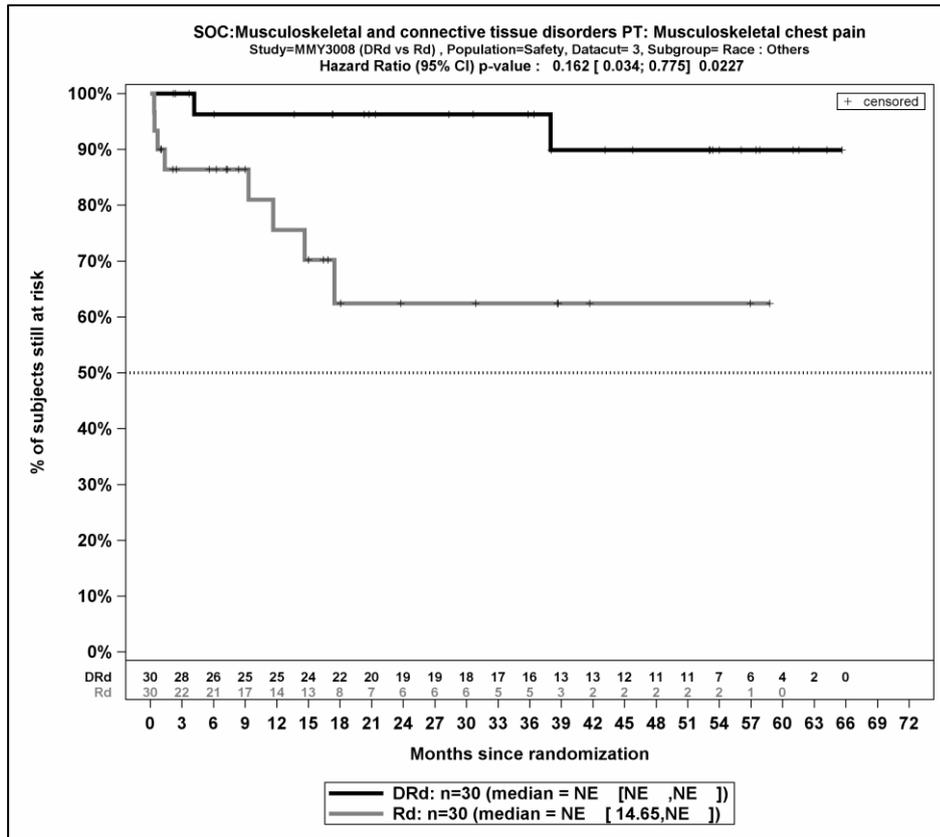
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung* (SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*), Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

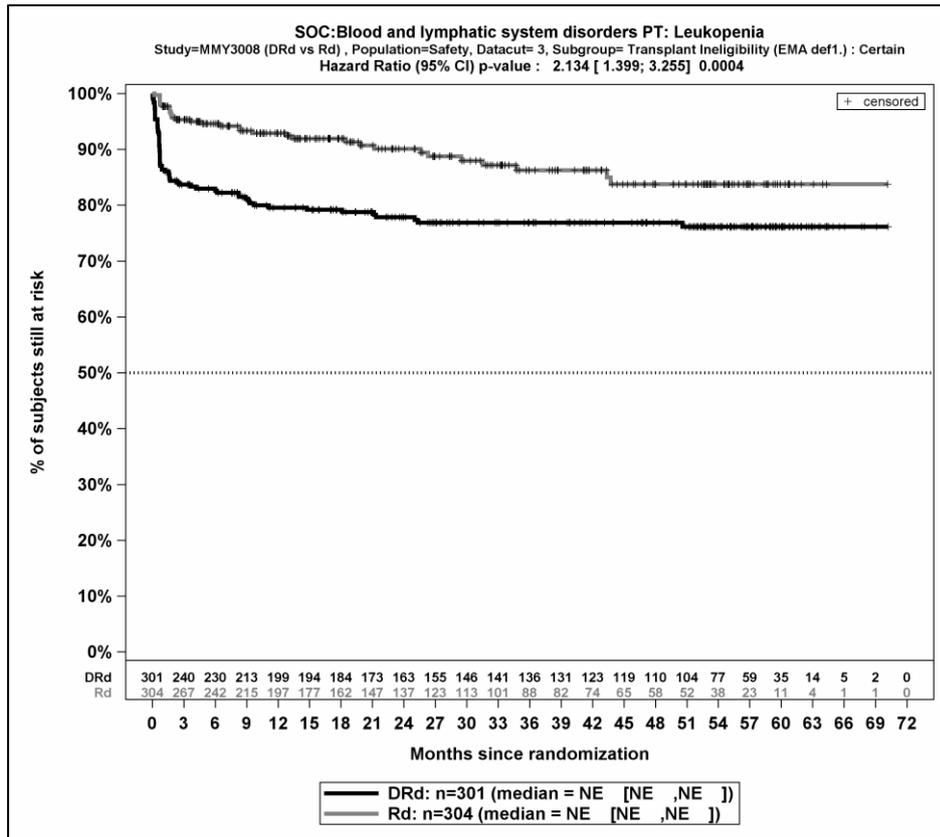
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* (SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*), Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

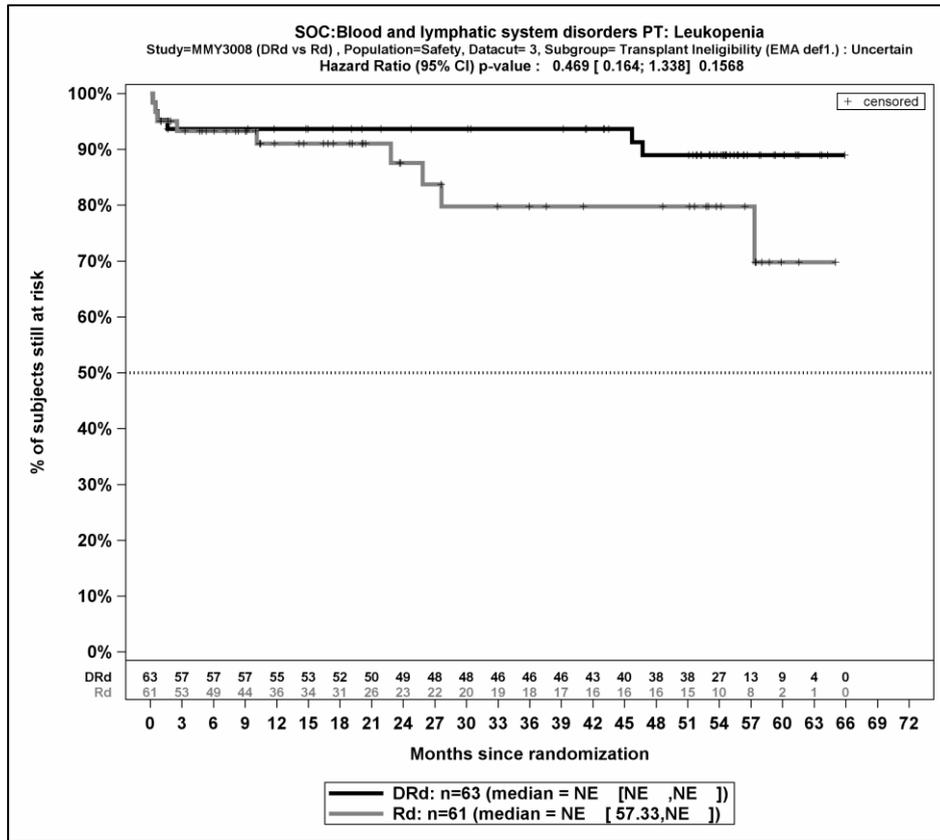
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* (SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*), Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

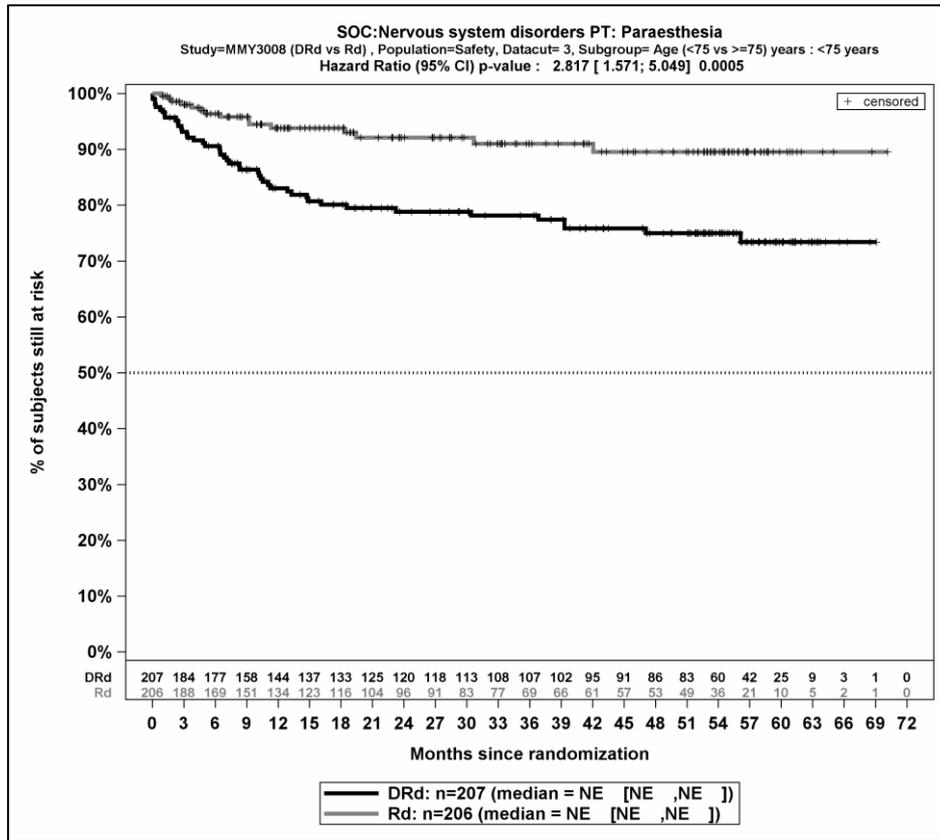
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

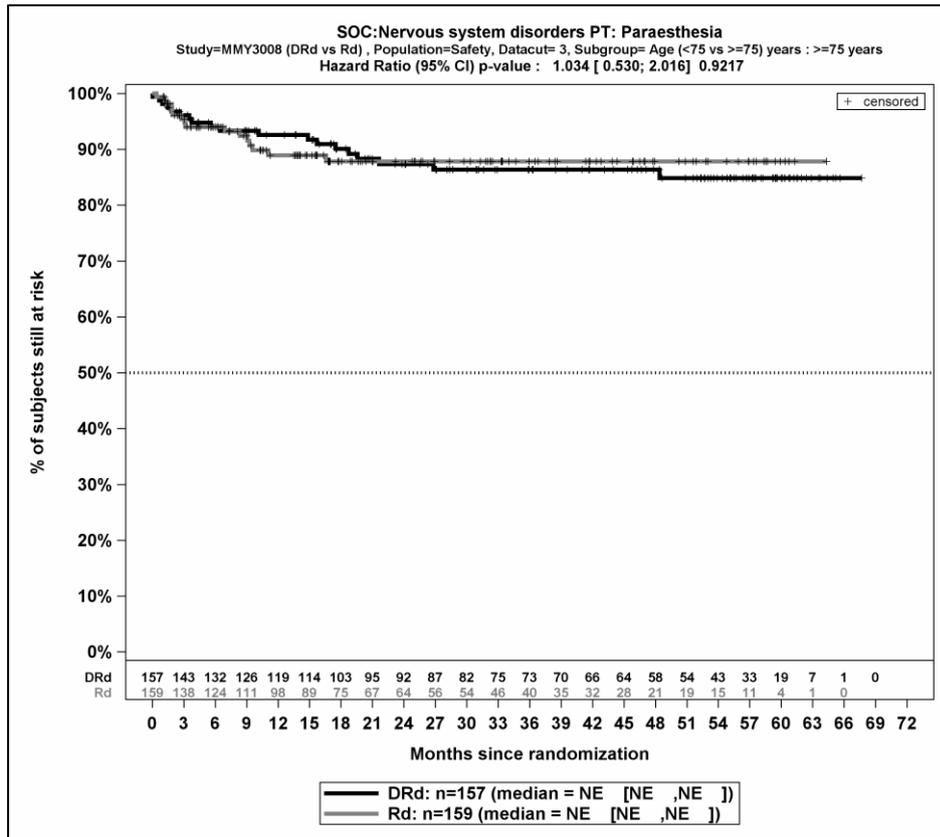
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

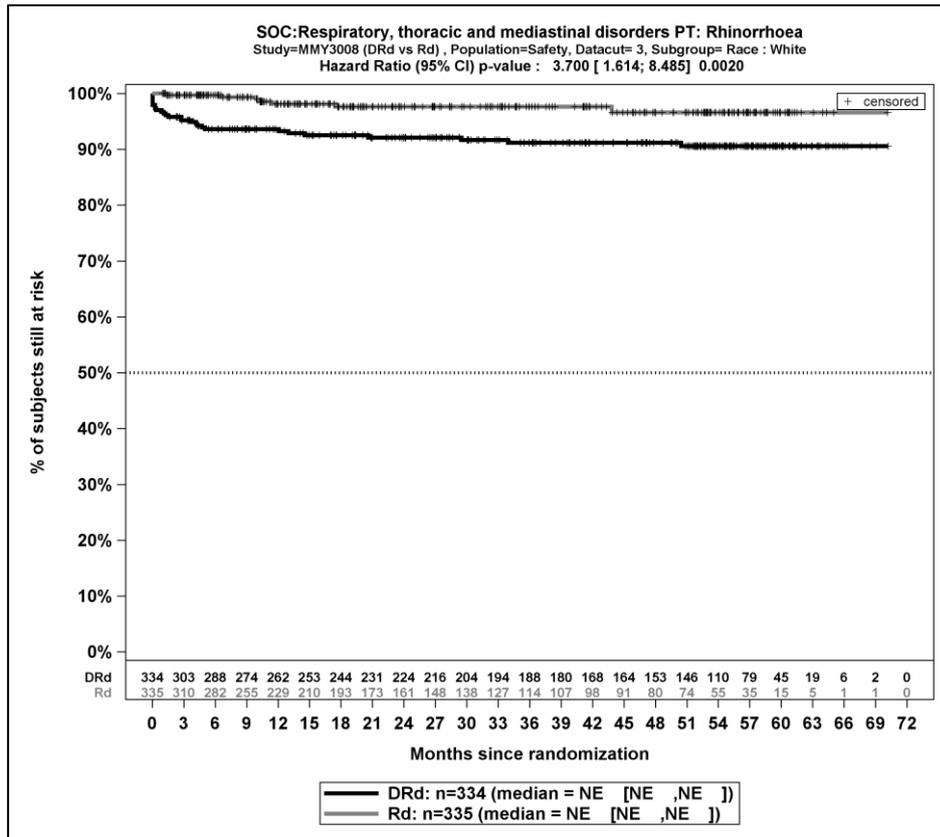
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

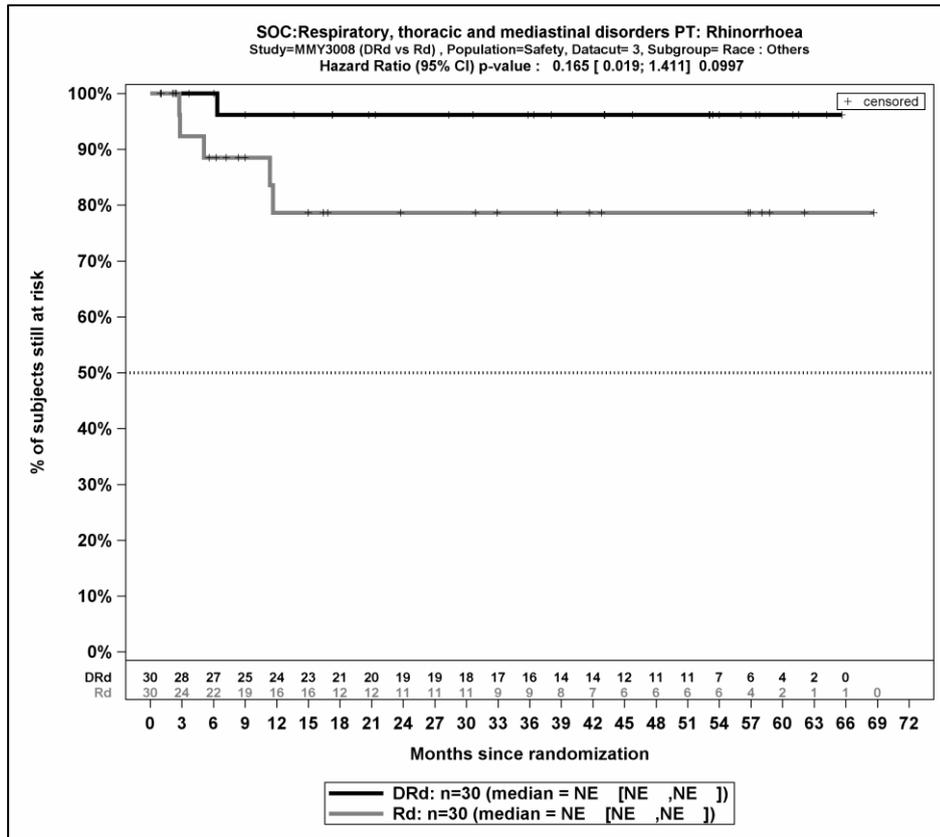
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)*, Safety-Population, Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 Jahre, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

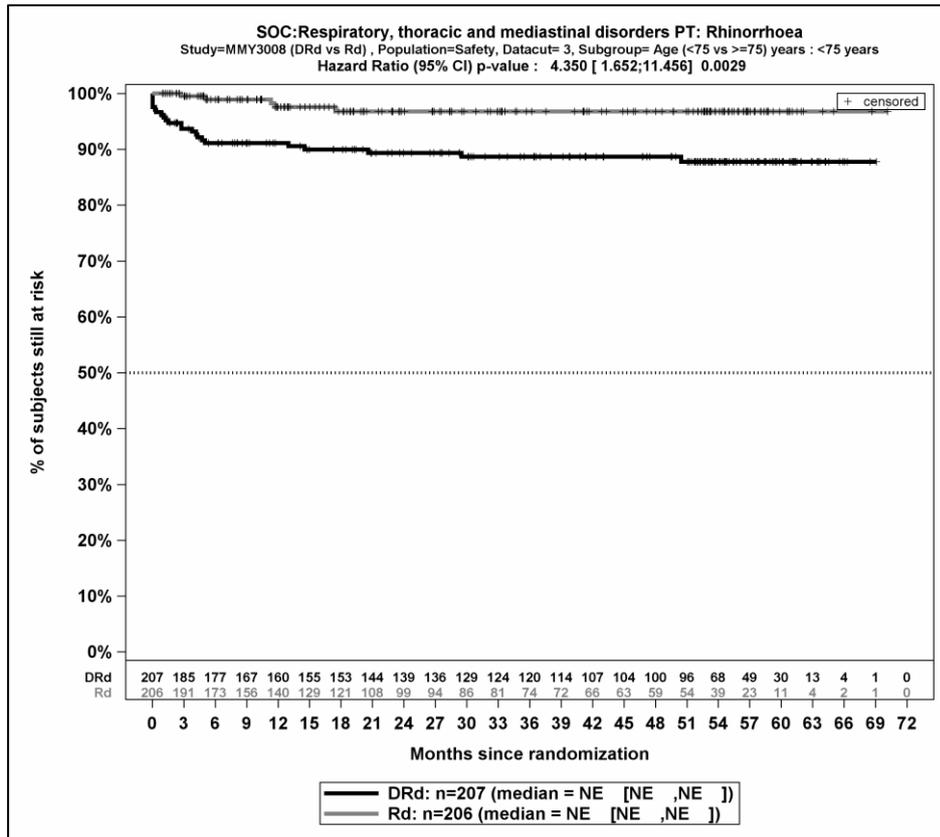
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

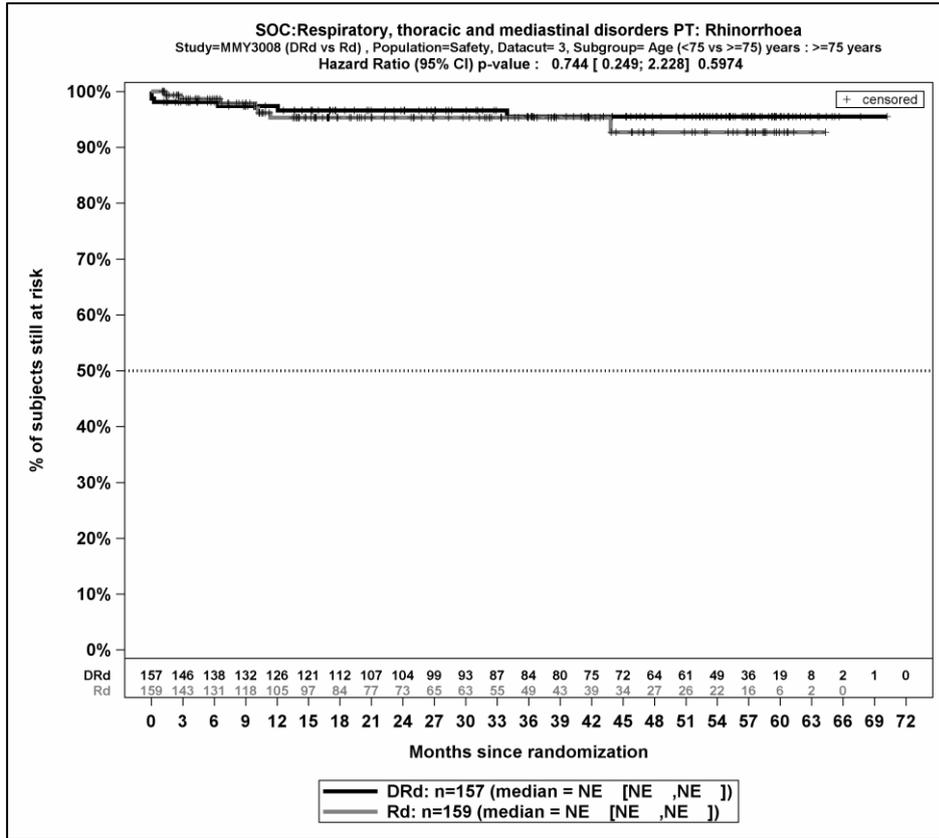
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

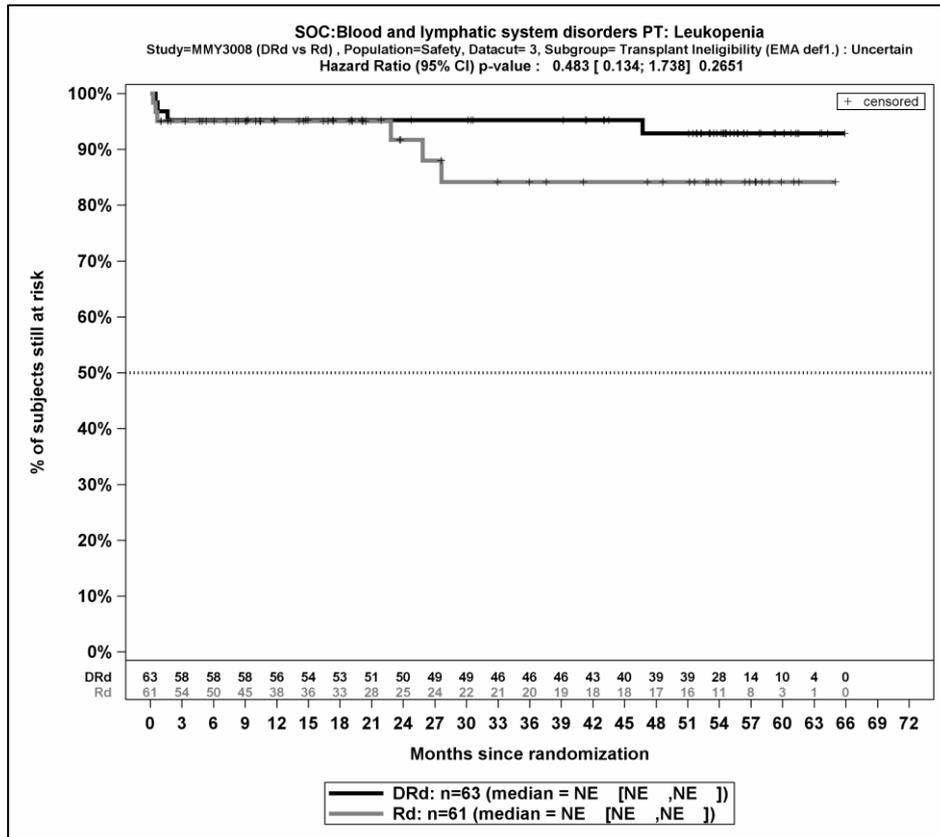
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

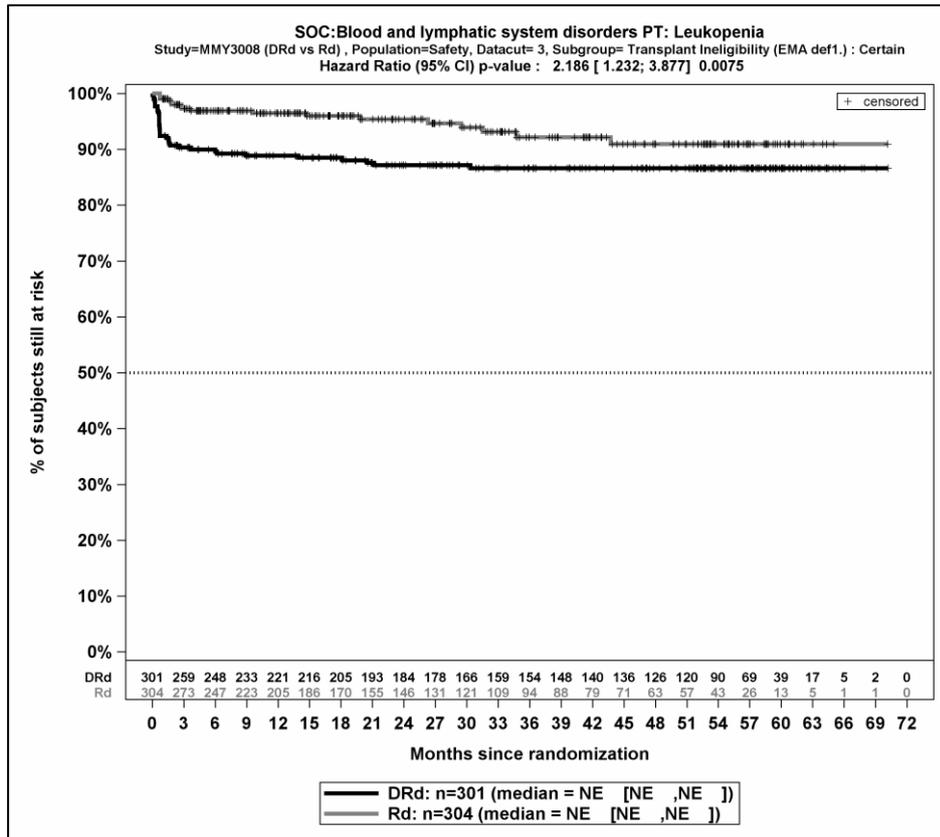
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 75 Jahre, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)*, Safety-Population, Subgruppe EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Kategorie *EMA-Population*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)*, Safety-Population, Subgruppe EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 3. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem InteresseTabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| UE von besonderem Interesse – Zytopenie - Jegliche UE, Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 263/334 (78,7 %) | 1,64 [0,79; 3,09] | 229/334 (68,6 %) | 5,32 [3,75; 8,38] | 1,69 [1,19; 2,40] p=0,0031 | 1,15 [1,05; 1,26] p=0,0033 | 10,10 % [3,50 %; 16,70 %] p=0,0029 | 1,30 [1,09; 1,55] p=0,0036 |
| andere | 26/30 (86,7 %) | 0,49 [0,30; 0,95] | 18/30 (60,0 %) | 11,99 [1,54; 47,38] | 4,33 [1,20; 15,61] p=0,0206 | 1,44 [1,04; 2,00] p=0,0262 | 26,70 % [5,30 %; 48,00 %] p=0,0143 | 2,38 [1,29; 4,38] p=0,0053 |

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

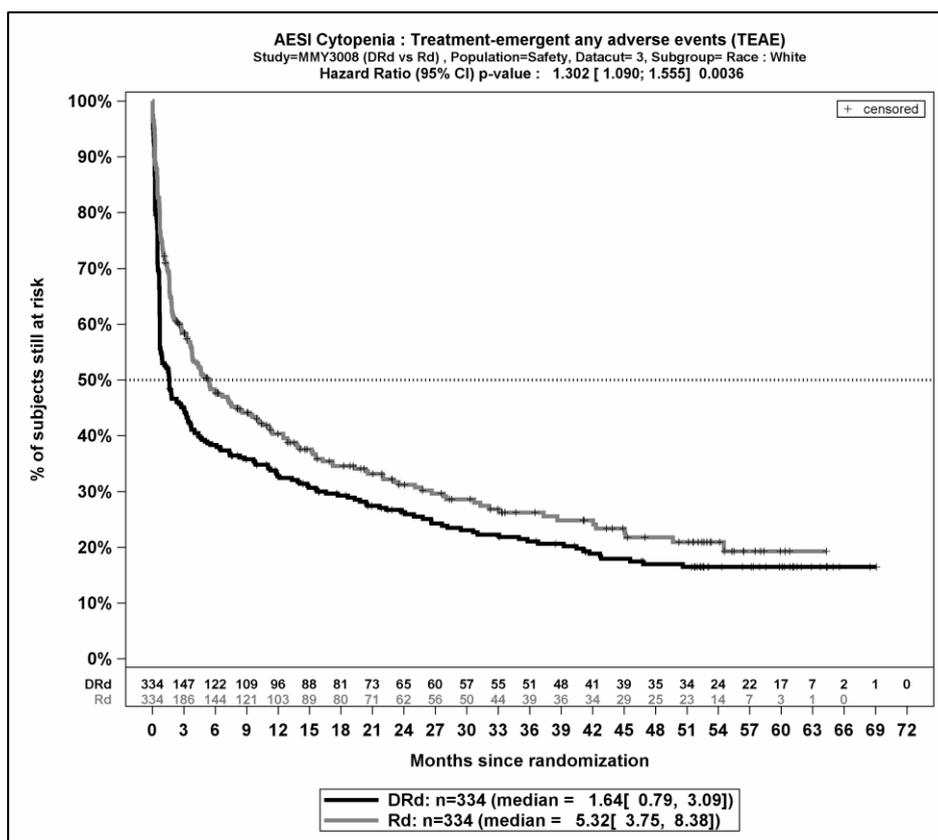
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0421. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [1,09; 1,55]; p=0,0036). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,38 [1,29; 4,38]; p=0,0053). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

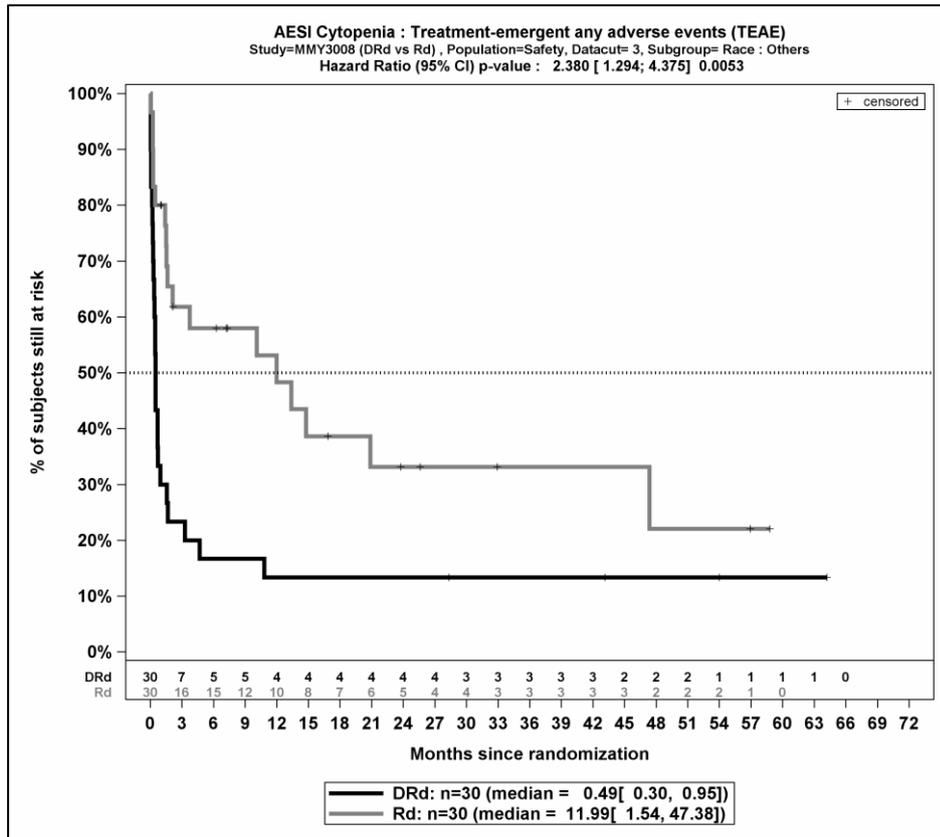
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* in Abbildung 4-216 bis Abbildung 4-217.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE - Zytopenie*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 3. Datenschnitt

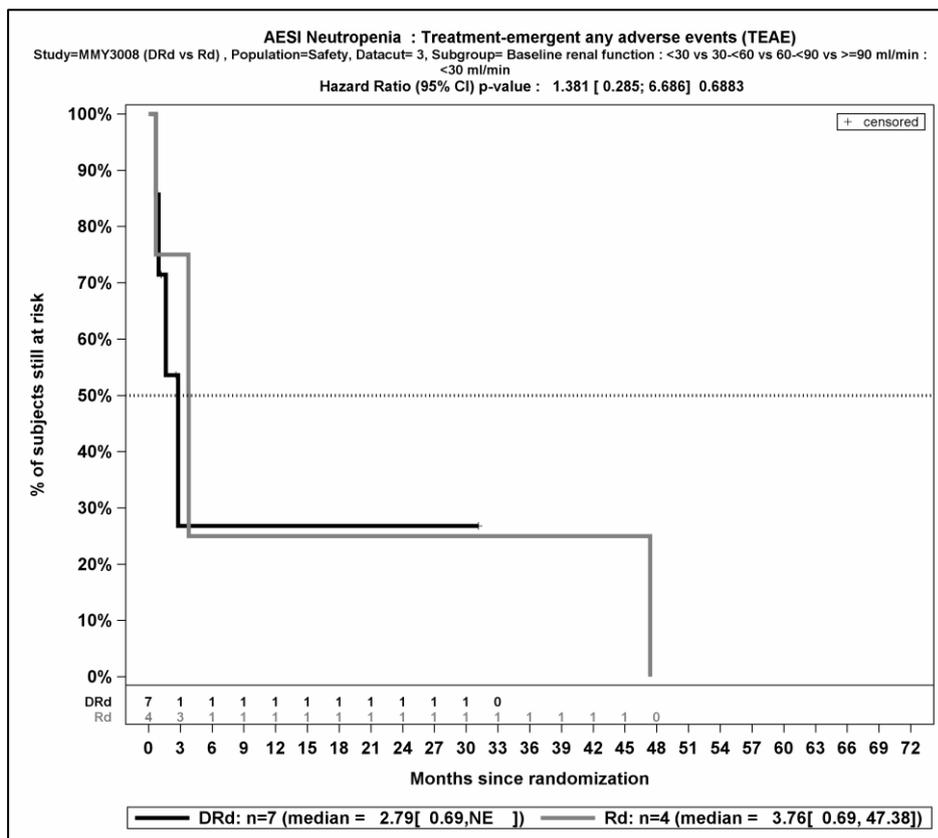
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse* – PT Aggregation *Neutropenie*

| Subgruppe | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|---|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a | Median [95 %-KI] (Monate) ^b | OR [95 %-KI] p-Wert ^c | RR [95 %-KI] p-Wert ^c | RD [95 %-KI] p-Wert ^c | HR [95 %-KI] p-Wert ^d |
| UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie - Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1 %) | 2,79 [0,69; NA] | 4/4 (100,0 %) | 3,76 [0,69; 47,38] | NA [NA; NA] NA | 0,57 [0,30; 1,08] p=0,0873 | -42,90 % [-79,50 %; -6,20 %] p=0,0219 | 1,38 [0,28; 6,69] p=0,6883 |
| 30 bis <60 ml/min | 106/151 (70,2 %) | 3,71 [1,45; 11,86] | 57/134 (42,5 %) | 35,65 [15,31; NA] | 3,18 [1,95; 5,19] p<0,0001 | 1,65 [1,32; 2,06] p<0,0001 | 27,70 % [16,60 %; 38,80 %] p<0,0001 | 2,05 [1,49; 2,84] p<0,0001 |
| 60 bis <90 ml/min | 80/145 (55,2 %) | 23,49 [4,60; 46,85] | 80/167 (47,9 %) | 21,98 [12,52; 48,56] | 1,34 [0,86; 2,09] p=0,2009 | 1,15 [0,93; 1,43] p=0,1994 | 7,30 % [-3,80 %; 18,40 %] p=0,1988 | 1,15 [0,84; 1,57] p=0,3776 |
| ≥90 ml/min | 35/61 (57,4 %) | 10,58 [1,64; NA] | 26/60 (43,3 %) | 45,14 [13,86; 57,33] | 1,76 [0,86; 3,62] p=0,1239 | 1,32 [0,92; 1,90] p=0,1277 | 14,00 % [-3,60 %; 31,70 %] p=0,1187 | 1,44 [0,86; 2,41] p=0,1657 |
| <p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).</p> | | | | | | | | |

Zum 3. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kat.)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *<30 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,28; 6,69]; p=0,6883). In der Kategorie *30 - <60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,05 [1,49; 2,84]; p<0,0001). In der Kategorie *60 - <90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,84; 1,57]; p=0,3776). In der Kategorie *≥90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [0,86; 2,41]; p=0,1657). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

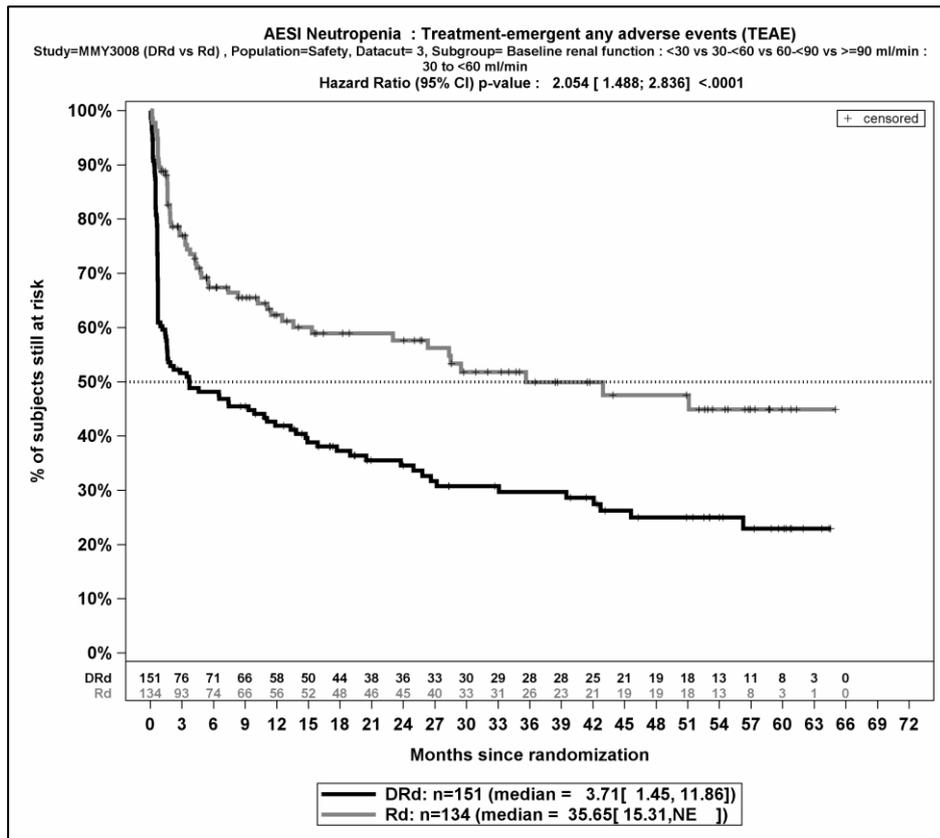
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 3. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-218bis Abbildung 4-221.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

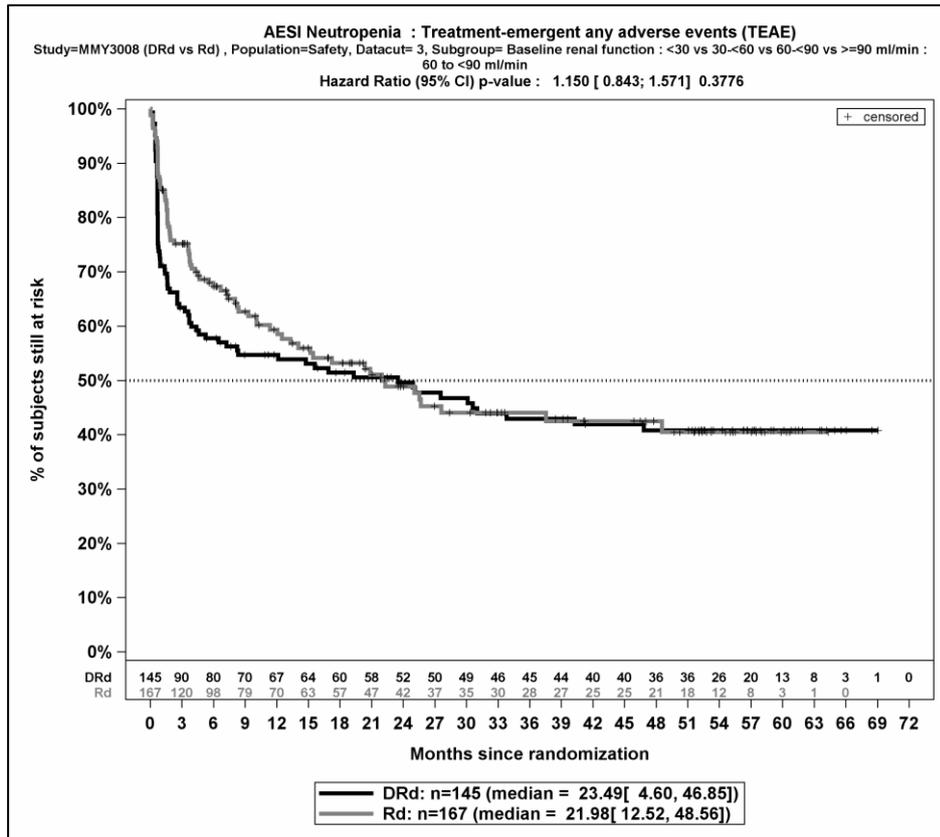
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kategorien)*, Kategorie *<30 ml/min*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

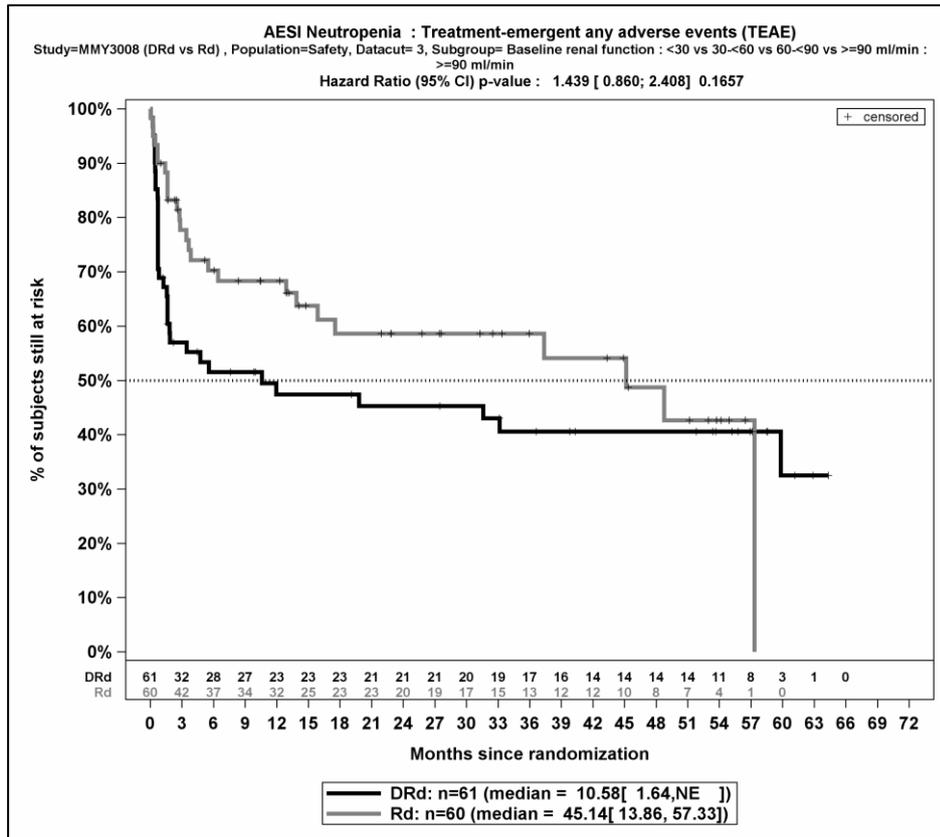
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kategorien)*, Kategorie *30 bis <60 ml/min*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kategorien)*, Kategorie *60 bis <90 ml/min*, 3. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (53).

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – PT Aggregation Neutropenie, Safety-Population, Subgruppe Nierenfunktion (4 Kategorien), Kategorie ≥90 ml/min, 3. Datenschnitt*

4.3.1.3.2.4 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassend liegen in der Studie MAIA vereinzelt Hinweise für eine Interaktion in einzelnen Endpunkten vor. Es ist allerdings kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-108: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

| |
|--|
| 54767414MMY3008 (NCT02252172, MAIA) |
| A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs. Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. |
| Studiendokumente |
| Studienprotokoll 54767414MMY3008 (76) |
| Statistischer Analyseplan 54767414MMY3008 (83) |
| Studienbericht 54767414MMY3008 (1. Datenschnitt: 24.09.2018) (5) |
| Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008 (2. Datenschnitt: 10.06.2019) (74) |
| Studienbericht 54767414MMY3008 (3. Datenschnitt: 19.02.2021) (75) |
| Janssen Zusatzanalysen (8, 52-54, 80) |
| Publikationen |
| Facon et al. (59) |
| Perrot et al. (60) |
| Bahlis et al. (61) |
| Kumar et al. (62) |
| Studienregistereinträge |
| clinicaltrials.gov (63) |
| WHO ICTRP (64-68) |
| EU-CTR (69) |

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 4-109: 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 4-110: 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 4-111: 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 4-112: 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 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1

(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-114: 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 4-115: 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 4-116: 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 4-117: 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 4-118: 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 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie MAIA. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden und sind wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 dargestellt für die im gegenständlichen Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation aussagekräftig. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im direkten Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason. Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* wird als niedrig, das der Endpunkte *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen*, *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten / mindestens eine Komponente)* als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie MAIA für die zu beantwortende Fragestellung sehr hoch.

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 in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie MAIA erhoben werden.

Die Ergebnisse werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet.

Für die Studie MAIA werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse des aktuellen 3. Datenschnitts berichtet. Der 3. Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben dar (19.02.2021). Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse für alle in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt. Der Zusatznutzen wird daher anhand der aktuell reifsten und belastbarsten Evidenz abgeleitet.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Mit einer um ca. 20 Monate längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der MAIA Studie ergibt sich im vorliegenden präspezifizierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil im *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Dies ist besonders bemerkenswert, da die Studie MAIA mit über 700 Patienten vergleichsweise groß ist und daher eine robuste Ergebnissicherheit aufweist. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt zum 3. Datenschnitt 56,18 Monate. Das mediane *Gesamtüberleben* wird in keinem der Behandlungsarme erreicht. Im Vergleich der Studienarme ergibt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* abgeleitet. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt *PFS* dargestellt.

EQ-5D VAS

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen gibt es signifikante Unterschiede in der Symptomskala *Schmerz*, der Symptomskala *Dyspnoe* und der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Schmerz* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 39,42 Monate und im Kontrollarm 17,97 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 21,5 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 31 %.

Schmerzen sind ein häufiges Symptom bei der Diagnose des Multiplen Myeloms, die hauptsächlich durch Knochenschmerzen verursacht werden und ca. 60 % der Patienten betreffen (1). Die Schmerztherapie orientiert sich dabei an dem WHO-Stufenschema (2), wobei Schmerzpatienten in der ersten Stufe ein Nicht-Opioid allein oder in Kombination ggf. mit Adjuvantien erhalten. Bei Fortbestehen der Schmerzen soll in der zweiten Stufe ein schwaches Opioid ggf. in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien gegeben werden. Bestehen die Schmerzen dann immer noch, so kommen in der dritten Stufe starke Opioide ggf. in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien zum Einsatz.

Da bereits zu Beginn der Studie MAIA 51 % der Patienten mit Opioiden therapiert worden sind, und sich dieser Anteil im Laufe der Studie auf 70 % der Patienten erhöht (3), ist das Symptom Schmerz in der Population der Studie MAIA als ein für die Patienten relevantes, schweres Symptom einzuschätzen. Eine um ca. 21,5 Monate verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung durch die Behandlung mit Daratumumab ist daher ebenfalls als besonders relevant einzuschätzen.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 29,01 Monate und im Kontrollarm 15,74 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 13,3 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 22 %.

In der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine *Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten* zu erleiden, um 33 %.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

In der Studie MAIA zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Der Median wird in diesem Endpunkt im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 42,38 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, der einer Reduktion des Risikos um 53% entspricht.

PFS

In der Studie MAIA zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 34,43 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 46 %.

Zusammenfassung Morbidität

In der Studie MAIA zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz*, *Dyspnoe* und *Finanzielle Schwierigkeiten*. Die Vorteile liegen in der Verlängerung der Zeit, bis die jeweilige Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* eintritt, um ca. 21,5 Monate bzw. 13,3 Monate und in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* bzw. *Finanzielle Schwierigkeiten* um 31 % bzw. 22 % bzw. 33 %. Ebenso zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Durch die Behandlung mit Daratumumab wird das entsprechende Risiko für Patienten, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 53 % reduziert.

Diese patientenrelevanten Vorteile zeigen sich konsistent im primären Endpunkt *PFS*. Hier ergibt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Daratumumab mit einer Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 46 %.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit patientenrelevanten Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie MAIA wird deutlich, dass sich der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheits-symptomatik ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik bis zu über einem Jahr. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

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

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Physische Funktion* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 45,47 Monate und im Kontrollarm 21,52 Monate. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Physischen Funktion* zu erleiden, um 23 %. Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 10,68 Monate und im Kontrollarm 7,52 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 3 Monate und die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Sozialen Funktion* zu erleiden um 18 %. Ferner zeigt sich ebenfalls für die *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* eine numerische Überlegenheit zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Zusammenfassung Lebensqualität

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

4.4.2.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie MAIA zeigt sich zum 3. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten von schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente). Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt damit keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bzw. bei *den Therapieabbrüchen*.

Bei der Gesamtrate der *Jeglichen UE*, die ergänzend dargestellt wird, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

Für *Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Nachteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Zunahme des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 37 %.

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Reduktion des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 58 %.

Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapieoption verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie generell als patientenrelevant erachtet. Wenn bei Therapieregimen aus mehreren Komponenten das gesamte Regime abgesetzt wird, ist das offensichtlich mit dem Verlust des wirksamen Regimes verbunden, weshalb die Auswertung insbesondere der UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, eine im Rahmen der Nutzenbewertung interpretierbare und aussagekräftige Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

In Anhang 4-I sind die Ergebnisse zu den Auswertungen der SOC und PT aus dem hier vorgelegten 3. Datenschnitt und dem im vorherigen Nutzendossier der Studie MAIA (4) präsentierten 2. Datenschnitt gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich ein sehr konsistentes Bild zwischen beiden Datenschnitten. Unterschiede zwischen den Datenschnitten zeigen sich sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Daratumumab in einzelnen SOC und PT und sind insgesamt ausgeglichen. Dies gilt gleichermaßen für die im vorangegangenen MAIA Nutzendossier definierten spezifischen UE („SpUE“), die ebenfalls im Anhang 4-I dargestellt sind.

UE von besonderem Interesse

AESI SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

Die Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (5). Sie sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

AESI PT-Aggregation Zytopenie / PT-Aggregation Neutropenie / PT-Aggregation Anämie / PT-Aggregation Lymphopenie

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

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

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

In der PT-Aggregation *Lymphopenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Lymphopenie* wird ausschlaggebend jeweils durch den PT *Lymphopenie* verursacht.

Klinische Betrachtung

Eine Neutropenie kann zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine vor allem bakteriell bedingte Infektion führen, wie z. B. den PT *Infektion der oberen Atemwege* oder *Pneumonie*. Sie kann auch bis hin zur Ausbildung einer febrilen Neutropenie und einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Es treten jedoch keine Unterschiede in den PT *Febrile Neutropenie*, *Neutropenische Sepsis* oder *Neutropenische Infektion* zwischen den Behandlungsarmen auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Neutropenie* sowie dem PT *Neutropenie* Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Eine Anämie der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* geht immer mit einer Therapiebedürftigkeit einher. Die Verringerung der Anämie führt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab zu weniger Transfusionen von Erythrozyten im Vergleich zum Kontrollarm (5). In der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab keine Therapieabbrüche und ein Therapieabbruch im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* Vorteile in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

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

Klinische Betrachtung

In dieser PT-Aggregation tritt im Behandlungsarm mit Daratumumab ein Therapieabbruch aller Komponenten und keine im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser PT-Aggregation ein Vorteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI Infusionsreaktionen

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

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend bei erster Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (6, 7). *Infusionsreaktionen* treten überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf (5). Die unerwünschten Ereignisse der *Infusionsreaktionen* führen in zwei Fällen zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente. Insgesamt zeigt sich in den *Infusionsreaktionen* ein Nachteil vor allem in *Jegliche unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI Sekundärmalignome

In dem Endpunkt *Sekundärmalignome* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

Bei der detaillierten Betrachtung der aufgetretenen Sekundärmalignome zeigt sich, dass die häufig auftretenden Krebsentitäten Neubildungen der Haut wie Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome sind (8). Die deutlich längere Beobachtungsdauer im Behandlungsarm mit Daratumumab führt auch zu einer längeren Exposition mit Lenalidomid. Es ist bekannt, dass Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome gehäuft bei einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason auftreten, wie in der Produktinformation der EMA für das Arzneimittel Revlimid® aufgeführt wird (9).

Zusammenfassung Verträglichkeit

Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der MAIA Studie ein konsistentes Bild der Verträglichkeit bzgl. der Ergebnisse bei den Gesamtraten und der Betrachtung auf der SOC und PT-Ebene. Die vermehrt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und AESI sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei sich aus der Gesamtbetrachtung weder ein Zusatznutzen noch ein höherer Schaden ergibt.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

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

4.4.2.6 Gesamtbewertung

Tabelle 4-120: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

| |
|---|
| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd) |
| Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt |
| Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Gesamtüberleben |
| NA vs. NA Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,53; 0,86]; p = 0,0014 |
| Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 7, MCID \geq 10 und Schwellenwert 15 |
| Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |

| |
|--|
| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd) |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10 |
| <i>Schmerz – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> 39,42 vs. 17,97 Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,86]; p = 0,0009 |
| <i>Dyspnoe – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> 29,01 vs. 15,74 Monate HR = 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,96]; p = 0,0190 |
| <i>Finanzielle Schwierigkeiten – Verschlechterung MCID \geq 10:</i> NA vs. NA Monate HR = 0,67; 95 %-KI: [0,50; 0,89]; p = 0,0055 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie |
| NA vs. 42,38 Monate HR = 0,47; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p < 0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) |
| NA vs. 34,43 Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,66]; p < 0,0001 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen |
| EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung MCID \geq 10 |
| Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung / Verschlechterung, MCID \geq 10 |
| <i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10</i> 45,47 vs. 21,52 Monate HR = 0,77; 95 %-KI: [0,62; 0,96]; p = 0,0217 |
| <i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10</i> 10,68 vs. 7,52 Monate HR = 0,82; 95 %-KI: [0,67; 0,99]; p = 0,0448 |
| Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen höheren Schaden |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| 12,85 vs. 9,82 Monate HR = 0,93; 95 %-KI: [0,79; 1,11]; p = 0,4342 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) |
| 0,72 vs. 1,91 Monate HR = 1,37; 95 %-KI: [1,17; 1,60]; p < 0,0001 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) |
| NA vs. NA Monate HR = 0,42; 95 %-KI: [0,29; 0,60]; p < 0,0001 |

| Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten MAIA (D-Rd vs. Rd) |
|---|
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) |
| 40,44 vs. 48,10 Monate HR = 1,18; 95 %-KI: [0,94; 1,48]; p = 0,1621 |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) |
| <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,02; 1,71]; p = 0,0355 |
| <i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> D-Rd: n/N = 153/364; (42,0 %) |
| <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7,72 vs. 14,06 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,64]; p = 0,0016 |
| <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 23,75 vs. NA Monate HR = 1,59; 95 %-KI: [1,28; 1,99]; p < 0,0001 |
| <i>PT-Aggregation Lymphopenie</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,45; 95 %-KI: [1,00; 2,09]; p = 0,0482 |
| <i>PT-Aggregation Anämie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 0,61; 95 %-KI: [0,43; 0,85]; p = 0,0041 |
| <i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,48; 0,97]; p = 0,0341 |
| <i>Sekundärmalignome</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,50; 95 %-KI: [1,037; 2,17]; p = 0,0315 |
| Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; NA: nicht abschätzbar; PT: Preferred Term; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus. |

Die Ergebnisse der Studie MAIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit eindeutigen und bedeutsamen Vorteilen in der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

In der Kategorie **Verträglichkeit** zeigen sich in der Studie MAIA für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Vor- und Nachteile, wobei sich insgesamt in dieser Kategorie weder ein Zusatznutzen noch ein höherer Schaden ergibt.

Die Ergebnisse des vorliegenden präspezifizierten Datenschnitts der Studie MAIA zeigen in der Gesamtschau in allen Nutzenkategorien konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab. Zusätzlich zur signifikanten Reduktion des Sterberisikos werden Vorteile in patienten-relevanten Endpunkten der Morbidität und der Lebensqualität erzielt. Insgesamt ergibt sich aufgrund der robusten Ergebnissicherheit und einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|
| Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind | beträchtlich |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.4). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2018 [09.09.2021]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
2. WHO. *World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents.* Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018.
3. 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 - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason).* Stand: 20. August 2020. 2020 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.
4. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.* 2020 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14_Modul4A_Daratumumab.pdf.
5. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy - MAIA; Protocol 54767414MMY3008; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab).* 11 February 2019. 2019.
6. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung.* Stand: Juli 2021. 2021.
7. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* Stand: Juli 2021. 2021.
8. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3008 MAIA (Sekundärmalignome nach SOC und PT).* 2021.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *REVLIMID® - Summary of Product Characteristics.* 2020 [15.09.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf.
10. 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. <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html>.

11. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-097. Datum: 27. Juni 2019. 2019.*
12. BMJV. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Stand: 20. August 2021. 1988.*
13. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 15. Juli 2021. 2021 [17.06.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.*
14. Lefebvre C, Manheimer E, J. G. *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.*
15. 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.*
16. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A10-05] Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report Version 1.1). 2011 [29.09.2021]. https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf.*
17. EMA. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017.*
18. FDA. *Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Mai 2007. 2007.*
19. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Stand: August 2013. 2013.*
20. Félix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013;13:122.*
21. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20:1467-73.*
22. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2007;21:1134.*
23. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117:4691-5.*
24. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(2):258-68.*
25. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 05. Juni 2014. 2014.*

26. EuroQol Group. *EQ-5D-5L / Valuation: Standard value sets*. 2021 [16.06.2021]. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/>.
27. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. *PharmacoEconomics*. 2018;36(6):663-74.
28. 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. Veröffentlichung: 2. Januar 2018. 2018 [25.06.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf*.
29. Rabin R, Charro Fd. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-43.
30. 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.
31. 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).
32. 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.
33. 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.
34. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. Stand: 21. Juli 2016*. 2016 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
35. 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 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
36. 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 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
37. 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

- [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
38. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020*. 2020 [29.09.2021]. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>.
39. 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.
40. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
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 - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer)*. Stand: 2. Mai 2019. 2019 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
42. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab*. Stand: Dezember 2016. 2016 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_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 – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)*. Stand: Februar 2018. 2018 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)*. Stand: Februar 2018. 2018 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
45. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)*. Stand: März 2019. 2019 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
46. 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.

47. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*: Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
48. Hays RD, Hayashi T. *Beyond Internal Consistency Reliability: Rationale and User's Guide for Multitrait Analysis Program on the Microcomputer*. 1990;22:167-75.
49. 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.
50. Hjerbstad 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.
51. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma*. Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol. 1996;92(3):604-13.
52. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3008 MAIA (Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität)*. 2021.
53. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3008 MAIA (Verträglichkeit: UE von besonderem Interesse)*. 2021.
54. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3008 MAIA (Verträglichkeit: Gesamtraten und UE nach SOC und PT)*. 2021.
55. KDIGO. *Kidney Disease - Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements. 2013;3(1).
56. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD, Jr., Crowley J, Barlogie B. *Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols*. Br J Haematol. 2009;145(1):134-7.
57. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *CHMP extension of indication variation assessment report. Darzalex International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0011. 26 July 2018*. 2018.
58. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Assessment report. Darzalex International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0029. 17 October 2019*. 2019.
59. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma*. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-15.
60. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, et al. *Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial*. J Clin Oncol. 2021;39(3):227-37.
61. Bahlis N, Facon T, Usmani Saad Z, Kumar Shaji K, Plesner T, Orlowski Robert Z, et al. *Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia*. Blood. 2019;134:1875.
62. Kumar Shaji K, Facon T, Usmani Saad Z, Plesner T, Orlowski Robert Z, Touzeau C, et al. *Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study*. Blood. 2020;136:24-6.

63. Janssen Research & Development LCC. *ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma*. 2015 [10.09.2021]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172>.
64. Janssen Research & Development LCC. *WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma*. 2020 [10.09.2021]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252172>
65. Janssen-Cilag International NV. *WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma*. 2020 [10.09.2021]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11
66. Janssen Research & Development LCC. *WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma*. 2021 [10.09.2021]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252172>.
67. Janssen Research & Development LCC. *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*. April 19. 2021 [10.09.2021]. <http://www.drks.de/DRKS00007830>.
68. Janssen Research & Development LCC. *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*. June 21. 2021 [10.09.2021]. <http://www.drks.de/DRKS00007830>.
69. Janssen-Cilag International N.V. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy*. 2015 [10.09.2021]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11.
70. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 1 Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*. 2020 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3506/2020-02-14_Modul_1_Daratumumab.pdf.
71. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3 A Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*. 2020 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3508/2020-02-14_Modul3A_Daratumumab.pdf.
72. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 913, Daratumumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab*. Stand: Mai 2020. 2020 [29.09.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3508/2020-02-14_Modul3A_Daratumumab.pdf.

- [ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf).
73. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 913 - Addendum, Daratumumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab. Stand: Juli 2020.* 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3744/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf.
 74. Janssen Research & Development LLC. *TLG zum 2. Datenschnitt. Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone Treatment in Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant; JNJ-54767414 (daratumumab).* 10 Juni 2019. 2019.
 75. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy - MAIA; Protocol 54767414MMY3008; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab).* 2 June 2021. 2021.
 76. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Trial Protocol. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. Protocol 54767414MMY3008; Phase 3; Amendment 9; JNJ-54767414 Daratumumab.* 20 July 2021. 2021.
 77. Xcenda GmbH. *Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Endbericht Version 1.2.* 2018.
 78. O.I.s. *Oncology Information Service. Projekt: Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV. TherapieMonitor Multiples Myelom.* 2018.
 79. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database.* *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25(1):106-9.
 80. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3008 MAIA (Studienpopulation).* 2021.
 81. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Annals of Oncology.* 2017.
 82. Janssen Research & Development LLC. *Data Presentation Specifications for Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma Who are Ineligible for High Dose Therapy; Protocol 54767414MMY3008; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab).* 12 February 2019. 2019.
 83. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. Protocol 54767414MMY3008; Amendment INT-4; Phase 3. JNJ54767414 (daratumumab). Date: 3 October 2018. Document No.: EDMS-ERI-120250925, 3.0.* 2018.
 84. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.* *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.

85. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2582-90.
86. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. Biometrics. 1999;55(4):1188-92.

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 | Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 07.09.2021 | |
| Zeitsegment | 1999 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | (Daratumumab):ti,ab,kw | 398 |
| #2 | (Darzalex):ti,ab,kw | 18 |
| #3 | (HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38):ti,ab,kw | 25 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 398 |
| #5 | MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees | 1.680 |
| #6 | MeSH descriptor: [Plasmacytoma] explode all trees | 87 |
| #7 | (multiple* and myelom*):ti,ab,kw | 5379 |
| #8 | ((plasma cell or plasmacell) and myelom*):ti,ab,kw | 1.044 |
| #9 | (myelomatoses or myelomatosis):ti,ab,kw | 38 |
| #10 | (Kahler's disease or (Kahler* and disease*) or morbus kahler*):ti,ab,kw | 9 |
| #11 | (plasmacytom* or plasmocytom*):ti,ab,kw | 289 |
| #12 | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 | 5.545 |
| #13 | #4 and #12 | 371 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE | |
| Suchoberfläche | ProQuest / Dialog | |
| Datum der Suche | 07.09.2021 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (14) | |
| | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (15) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | all(Daratumumab) | 1324 |
| S2 | all(Darzalex) | 41 |
| S3 | all("HuMax CD38" or "HuMax-CD38" or "HuMaxCD38") | 1 |
| S4 | rn(945721-28-8) | 0 |
| S5 | S1 OR S2 OR S3 OR S4 | 1.326 |
| S6 | MESH.EXACT.EXPLODE("Multiple Myeloma") | 43.488 |
| S7 | MESH.EXACT.EXPLODE("Plasmacytoma") | 8.699 |
| S8 | all(multiple* near/3 myelom*) | 58.630 |
| S9 | all(("plasma cell" or plasmacell) near/3 myelom*) | 3.629 |
| S10 | all(myelomatos?s) | 797 |
| S11 | all((kahler* near/2 disease*) or "morbus kahler*") | 248 |
| S12 | all(plasm??ytom*) | 11.825 |
| S13 | S6 Or S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 | 67.709 |
| S14 | S5 AND S13 | 1098 |
| S15 | dtype("randomized controlled trial") | 544.447 |
| S16 | dtype("controlled clinical trial") | 94.375 |
| S17 | ab(randomized) | 635.698 |
| S18 | ab(placebo) | 221.473 |
| S19 | MESH.EXACT("clinical trials as topic") | 197.223 |
| S20 | ab(randomly) | 365.008 |
| S21 | ti(trial) | 327.323 |
| S22 | S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 | 1.459.716 |
| S23 | MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans") | 4.882.199 |
| S24 | S22 NOT S23 | 1.345.549 |
| S25 | dtype("randomized controlled trial") | 544.447 |
| S26 | ti,ab,mesh(randomized) | 748.141 |
| S27 | ti,ab,mesh(placebo*) | 242.123 |
| S28 | S25 OR S26 OR S27 | 1.026.288 |

| | | |
|-----|--|--------------|
| S29 | S14 AND S24 | 170 |
| S30 | S14 AND S28 | 123 |
| S31 | S29 OR S30 | 183 |
| S32 | S31 AND Ia(English OR German) | 181 |
| | ° Bei den gekennzeichneten Treffern wurden bereits Duplikate zwischen MEDLINE und EMBASE entfernt. | 181 ° |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | ProQuest / Dialog | |
| Datum der Suche | 07.09.2021 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong(15) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | EMB.EXACT.EXPLODE("Daratumumab") | 3957 |
| S2 | all(Daratumumab) | 4092 |
| S3 | all(Darzalex) | 146 |
| S4 | all("HuMax CD38" or "HuMax-CD38" or "HuMaxCD38") | 14 |
| S5 | rn(945721-28-8) | 3669 |
| S6 | S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 | 4096 |
| S7 | EMB.EXACT.EXPLODE("Multiple Myeloma") | 93014 |
| S8 | EMB.EXACT.EXPLODE("Plasmacytoma") | 16134 |
| S9 | all(multiple* near/3 myelom*) | 100831 |
| S10 | all(("plasma cell" or plasmacell) near/3 myelom*) | 4567 |
| S11 | all(myelomatos?s) | 1186 |
| S12 | all((kahler* near/2 disease*) or "morbus kahler*") | 390 |
| S13 | all(plasm??ytom*) | 19081 |
| S14 | S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 | 113540 |
| S15 | S6 AND S14 | 3284 |
| S16 | ti,ab(random*) | 1714956 |
| S17 | ti,ab,emb(placebo*) | 493524 |
| S18 | ti,ab("double-blind*") | 228626 |
| S19 | S16 OR S17 OR S18 | 1992805 |
| S20 | S15 AND S19 | 509 |
| S21 | S20 AND la(English OR German) | 428 |
| | ° Bei den gekennzeichneten Treffern wurden bereits Duplikate zwischen MEDLINE und EMBASE entfernt. | 361° |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrials.gov/ |
| Datum der Suche | 10.09.2021 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search |
| Suchstrategie | DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Other Terms] |
| Treffer | 239 (Registereinträge) |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU clinical trials register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 10.09.2021 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term] |
| Treffer | 85 (Registereinträge) |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ICTRP Search Portal |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int |
| Datum der Suche | 10.09.2021 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term] |
| Treffer | 599 Registereinträge für 364 Studien |

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | Internetseite des G-BA |
| Internetadresse | https://www.g-ba.de/sys/suche/ |
| Datum der Suche | 06.08.2021 |
| Eingabeoberfläche | Standardsuche |
| Suchstrategie | DARATUMUMAB [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] DARZALEX [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAX-CD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAXCD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] |
| Treffer | 49 (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 |
|-----|--|-------------------------|
| 1 | Baker H. <i>Daratumumab improves survival in multiple myeloma</i> . The Lancet Oncology. 2016;17(11):e480. | A1: Patientenpopulation |
| 2 | Das M. <i>Daratumumab combination prolongs myeloma survival</i> . The Lancet Oncology. 2016;17(10):e422. | A1: Patientenpopulation |
| 3 | Dimopoulos Meletios A, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis Nizar J, Usmani Saad Z, et al. <i>Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma</i> . The New England journal of medicine. 2016;375(14):1319-31. | A1: Patientenpopulation |
| 4 | Durie Brian GM, Kumar Shaji K, Usmani Saad Z, Nonyane Bareng AS, Ammann Eric M, Lam A, et al. <i>Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma</i> . American journal of hematology. 2020;95(12):1486-94. | A6: Studientyp |
| 5 | Facon T, Cavo M, Jakubowiak A, San M, Kumar S, Orłowski RZ, et al. <i>Two randomized open-label studies of daratumumab (DARA) plus standard of care treatment versus standard of care alone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM) ineligible for high-dose therapy: 54767414MMY3007 (Alcyone) and 54767414MMY3008 (Maia)</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2015;15:e294-e5. | A8: Publikationstyp |
| 6 | Facon T, Kumar Shaji K, Plesner T, Orłowski Robert Z, Moreau P, Bahlis N, et al. <i>Phase 3 randomized study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA)</i> . Blood. 2018;132. | A8: Publikationstyp |
| 7 | Janssen-Cilag International. <i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252172 . [Zugriff: 15.09.2021] 2014. | A8: Publikationstyp |
| 8 | Janssen Cilag International. <i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma</i> . | A8: Publikationstyp |

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------|
| | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002273-11-AT . [Zugriff: 15.09.2021] 2015. | |
| 9 | Orlowski R, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Bahlis N, et al. <i>MM-155: Phase 3 MAIA Study: Overall Survival (OS) Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TIE-NDMM)</i> . <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2021;21:S424-S5. | A8: Publikationstyp |
| 10 | Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani Saad Z, Kumar S, Bahlis Nizar J, et al. <i>Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial</i> . <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2021;39(3):227-37. | A8: Publikationstyp |
| 11 | Stirrup R. <i>Daratumumab for untreated multiple myeloma</i> . <i>The Lancet Oncology</i> . 2018;19(2):e80. | A2: Intervention |

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 Registereinträge 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 4-122 (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 | NCT04649060 | Oncopeptides AB. 2018 April 16. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556 | Patientenpopulation |
| 2 | NCT03481556 | Oncopeptides AB. 2020 December 7. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060 | Patientenpopulation |
| 3 | NCT02963493 | Oncopeptides AB and Precision For Medicine. 2016 December 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493 | Patientenpopulation |
| 4 | NCT04895410 | AbbVie. 2021 July 13. 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 | Intervention |
| 5 | NCT03314181 | AbbVie, Janssen Research and LLC Development. 2018 April 2. 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 |
| 6 | NCT04756401 | Academic, Community Cancer Research United and National Cancer Institute. 2021 August 31. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756401 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 7 | NCT03841565 | Academic, Community Cancer Research United, LLC Janssen Scientific Affairs and National Cancer Institute. 2020 August 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565 | Patientenpopulation |
| 8 | NCT02970747 | iOMEDICO AG and Amgen. 2016 October 25. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study of Kyprolis® in Combination With Revlimid® and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex® and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970747 | Intervention |
| 9 | NCT04827979 | National Institute of Allergy, Infectious Diseases, Immune Tolerance Network, Bristol-Myers Squibb, PPD and Inc. Rho Federal Systems Division. 2021 August. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04827979 | Patientenpopulation |
| 10 | NCT04009109 | LLC. Alliance Foundation Trials, LLC Janssen Scientific Affairs, Celgene Corporation and Takeda. 2020 October 21. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009109 | Intervention |
| 11 | NCT02561962 | Amgen. 2015 November 20. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561962 | Patientenpopulation |
| 12 | NCT03158688 | Amgen. 2017 June 13. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688 | Patientenpopulation |
| 13 | NCT04176718 | MD Andrew Yee, Amgen, Janssen Research, LLC Development and Massachusetts General Hospital. 2020 May 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718 | Intervention |
| 14 | NCT03004287 | University of Arkansas and LP Janssen. 2017 July 1. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287 | Patientenpopulation |
| 15 | NCT04396496 | University of Arkansas and LLC Janssen Scientific Affairs. 2020 September 22. ClinicalTrials.gov: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396496 | Patientenpopulation |
| 16 | NCT04304144 | Caelum Biosciences. 2020 March 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304144 | Patientenpopulation |
| 17 | NCT04991103 | University of Alabama at Birmingham. 2021 August 27. ClinicalTrials.gov: Minimal Residual Disease Response-adapted Deferral of Transplant in Dysproteinemia (MILESTONE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991103 | Patientenpopulation |
| 18 | NCT03224507 | University of Alabama at Birmingham, Amgen and LLC Janssen Scientific Affairs. 2018 March 14. ClinicalTrials.gov: Monoclonal | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507 | |
| 19 | NCT01946477 | Celgene. 2014 May 29. 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 |
| 20 | NCT02807454 | Celgene. 2016 July 7. 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 |
| 21 | NCT02773030 | Celgene. 2016 October 14. 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 |
| 22 | NCT03000452 | Celgene. 2017 March 14. 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 |
| 23 | /NCT03651128 | Celgene. 2018 October 12. 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 |
| 24 | NCT03989414 | Celgene. 2019 September 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989414 | Intervention |
| 25 | NCT04975997 | Celgene. 2021 August 2. ClinicalTrials.gov: Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04975997 | Patientenpopulation |
| 26 | NCT04855136 | Celgene. 2021 June 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855136 | Patientenpopulation |
| 27 | NCT02841033 | Boston Medical Center and Janssen Pharmaceuticals. 2017 March 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 28 | NCT03311828 | City of Hope Medical Center. 2018 February 21. ClinicalTrials.gov: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311828 | Patientenpopulation |
| 29 | NCT03591744 | City of Hope Medical Center and National Cancer Institute. 2018 October 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591744 | Patientenpopulation |
| 30 | NCT03346135 | City of Hope Medical Center and National Cancer Institute. 2019 July 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346135 | Patientenpopulation |
| 31 | NCT05004259 | Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2021 September. ClinicalTrials.gov: The Safety of Repurposing Daratumumab for Relapsed or Refractory Autoimmune Antibody Mediated Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05004259 | Patientenpopulation |
| 32 | NCT04579523 | Fred Hutchinson Cancer Research Center and National Cancer Institute. 2021 August 30. 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 |
| 33 | NCT04466475 | Fred Hutchinson Cancer Research Center, National Cancer Institute and National Institutes of Health. 2021 September. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04466475 | Patientenpopulation |
| 34 | NCT04151667 | H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute and LLC Janssen Scientific Affairs. 2019 November 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151667 | Studien-design |
| 35 | NCT03067571 | M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 2017 October 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067571 | Patientenpopulation |
| 36 | NCT03177460 | M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 2017 June 7. 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 |
| 37 | NCT03622775 | M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 2019 April 11. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622775 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 38 | NCT03207542 | M.D. Anderson Cancer Center and LLC Janssen Scientific Affairs. 2018 July. 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 |
| 39 | NCT03035357 | M.D. Anderson Cancer Center, Janssen-Cilag div. of Johnson and Johnson SE. 2017 March 1. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035357 | Patientenpopulation |
| 40 | NCT03283917 | M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Pharmaceuticals and Takeda. 2018 February 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283917 | Patientenpopulation |
| 41 | NCT03473730 | M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Research, LLC Development and National Cancer Institute. 2018 May 29. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473730 | Patientenpopulation |
| 42 | NCT03763162 | M.D. Anderson Cancer Center and Takeda. 2019 January 17. 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 |
| 43 | NCT03665155 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 September 5. ClinicalTrials.gov: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665155 | Intervention |
| 44 | NCT04467281 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 June 30. ClinicalTrials.gov: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467281 | Intervention |
| 45 | NCT03490344 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center and LLC Janssen Scientific Affairs. 2018 May 3. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490344 | Patientenpopulation |
| 46 | NCT04497961 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center and LLC Janssen Scientific Affairs. 2020 August 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497961 | Intervention |
| 47 | NCT03290950 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Pharmaceuticals. 2017 September 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290950 | Intervention |
| 48 | NCT03556332 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Pharmaceuticals. 2018 July 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556332 | |
| 49 | NCT02944565 | Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 February 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944565 | Intervention |
| 50 | NCT04065789 | Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2018 May 2. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065789 | Intervention |
| 51 | NCT04790474 | Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 March 25. 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 |
| 52 | NCT04140162 | University of Michigan Rogel Cancer Center and LLC Janssen Scientific Affairs. 2020 October 5. ClinicalTrials.gov: Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140162 | Studien-design |
| 53 | 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 and Rijnstate Hospital. 2018 February 21. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184194 | Patientenpopulation |
| 54 | NCT02751255 | VU University Medical Center, Erasmus Medical Center, UMC Utrecht, Italy University of Turin and Vejle Hospital. 2016 July 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255 | Patientenpopulation |
| 55 | NCT04052880 | Ajai Chari, LP Janssen and Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 October 24. ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880 | Intervention |
| 56 | NCT04810754 | Berlin Charite University, Germany, Janssen-Cilag G.m.b.H, Labor Berlin-Charité Vivantes G.m.b.H, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin and Charité Clinical Trial Office. 2021 June 30. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04810754 | Patientenpopulation |
| 57 | NCT01665794 | University of Chicago, National Cancer Institute and Multiple Myeloma Research Foundation. 2012 August 13. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794 | Patientenpopulation |
| 58 | NCT03500445 | University of Chicago, LLC Janssen Scientific Affairs and Amgen. 2019 February 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500445 | Intervention |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 59 | NCT04868838 | Mayo Clinic. 2021 April 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868838 | |
| 60 | NCT03012880 | Mayo Clinic and National Cancer Institute. 2017 April 12. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880 | Intervention |
| 61 | NCT03477539 | Mayo Clinic and National Cancer Institute. 2018 April 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477539 | Patientenpopulation |
| 62 | NCT03432741 | Mayo Clinic and National Cancer Institute. 2018 March 27. 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 |
| 63 | NCT04230304 | 63 Mayo Clinic and National Cancer Institute. 2020 September 16. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304 | Patientenpopulation |
| 64 | NCT04892264 | Mayo Clinic and National Cancer Institute. 2021 June 4. ClinicalTrials.gov: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892264 | Patientenpopulation |
| 65 | NCT01415882 | Mayo Clinic, National Cancer Institute and LLC Janssen Scientific Affairs. 2016 February 4. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882 | Patientenpopulation |
| 66 | NCT04972942 | New York Medical College. 2021 September. ClinicalTrials.gov: Targeted Immunotherapy After Myeloablative TBI-Based Conditioning & AlloHCT in CAYA With High Risk T-Cell ALL & Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04972942 | Patientenpopulation |
| 67 | NCT04656951 | University of Cologne and Janssen-Cilag G.m.b.H. 2021 June 1. 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 |
| 68 | NCT04139304 | AIDS Malignancy Consortium, National Cancer Institute, LLC Janssen Scientific Affairs, Montefiore Medical Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, AIDS, Cancer Specimen Resource and LLC The Emmes Company. 2021 May 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139304 | Patientenpopulation |
| 69 | NCT03732703 | Multiple Myeloma Research Consortium, AbbVie, Celgene Corporation, Eli Lilly, Company, Inc. Genentech, LP Janssen, Takeda, GlaxoSmithKline and Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 April 1. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 70 | NCT03697655 | Polish Myeloma Consortium, Janssen-Cilag Ltd. and S.A. Bioscience. 2018 December 10. ClinicalTrials.gov: Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697655 | Patientenpopulation |
| 71 | NCT03837509 | Incyte Corporation. 2019 September 25. ClinicalTrials.gov: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837509 | Patientenpopulation |
| 72 | NCT04280328 | Inc. Corvus Pharmaceuticals. 2020 February 20. ClinicalTrials.gov: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280328 | Patientenpopulation |
| 73 | NCT04205240 | Srinivas Devarakonda and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 May 27. ClinicalTrials.gov: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205240 | Patientenpopulation |
| 74 | NCT03095118 | Fernando Ferverza and Mayo Clinic. 2017 September 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118 | Patientenpopulation |
| 75 | NCT03289299 | International Myeloma Foundation, Amgen, LLC Janssen Scientific Affairs, Celgene and Inc. Trevie. 2018 May 25. ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289299 | Patientenpopulation |
| 76 | NCT03589222 | PETHEMA Foundation. 2018 July 15. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222 | Patientenpopulation |
| 77 | NCT03742297 | PETHEMA Foundation. 2018 October 22. ClinicalTrials.gov: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742297 | Intervention |
| 78 | NCT02415413 | PETHEMA Foundation, Celgene Corporation and Amgen. 2015 May. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413 | Patientenpopulation |
| 79 | NCT04045028 | Inc. Genentech. 2019 July 22. 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 |
| 80 | NCT04246047 | GlaxoSmithKline. 2020 May 7. 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 |
| 81 | NCT03215524 | Canadian Myeloma Research Group. 2017 October 25. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524 | |
| 82 | NCT03697629 | Canadian Myeloma Research Group. 2018 December 3. 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 |
| 83 | NCT03937635 | ECOG-ACRIN Cancer Research Group, National Cancer Institute and Eastern Cooperative Oncology Group. 2019 April 30. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937635 | Patientenpopulation |
| 84 | NCT04566328 | ECOG-ACRIN Cancer Research Group, National Cancer Institute and Eastern Cooperative Oncology Group. 2020 October 27. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566328 | Intervention |
| 85 | NCT04071457 | Southwest Oncology Group, National Cancer Institute, LP Janssen and Adaptive. 2019 June 27. ClinicalTrials.gov: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071457 | Patientenpopulation |
| 86 | NCT02977494 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2016 December. 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 |
| 87 | NCT04661137 | Hackensack Meridian Health and Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 March 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661137 | Intervention |
| 88 | NCT04700176 | Hackensack Meridian Health and LP Janssen. 2021 August. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700176 | Intervention |
| 89 | NCT03746652 | Hellenic Society of Hematology, Janssen Pharmaceutica NV and Takeda. 2018 December. 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 |
| 90 | NCT03475628 | Hellenic Society of Hematology and Janssen Pharmaceuticals. 2018 February 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475628 | Patientenpopulation |
| 91 | NCT03450057 | Hellenic Society of Hematology and Janssen Pharmaceuticals. 2018 February 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450057 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 92 | NCT03606577 | Nantes University Hospital. 2019 July 30. 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 |
| 93 | NCT04513639 | Oslo University Hospital, St. Olavs Hospital, Haukeland University Hospital, University Hospital of North Norway, Akershus University Hospital, Helse Stavanger HF, Førde Central Hospital, Sorlandet Hospital HF, Nordlandssykehuset HF, The Hospital of Vestfold, Levanger Hospital, Alesund Hospital and Sykehuset Ostfold. 2020 August 27. ClinicalTrials.gov: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513639 | Patientenpopulation |
| 94 | NCT04751877 | Poitiers University Hospital and Intergroupe Francophone du Myelome. 2021 July 17. 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 | Intervention |
| 95 | NCT04474938 | Peking Union Medical College Hospital and Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd. 2021 May 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04474938 | Patientenpopulation |
| 96 | NCT03695744 | Singapore General Hospital, International Myeloma Foundation and LP Janssen. 2019 October 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695744 | Intervention |
| 97 | NCT04065308 | Seoul National University Hospital. 2019 January 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065308 | Patientenpopulation |
| 98 | NCT02419118 | Vejle Hospital. 2015 January. ClinicalTrials.gov: "Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab". https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118 | Endpunkte |
| 99 | NCT02336815 | Karyopharm Therapeutics Inc. 2015 May 26. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815 | Patientenpopulation |
| 100 | NCT02343042 | Karyopharm Therapeutics Inc. 2015 October. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042 | Intervention |
| 101 | NCT04942067 | Ascentage Pharma Group Inc. 2021 June 1. ClinicalTrials.gov: APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04942067 | Patientenpopulation |
| 102 | NCT03187262 | Dana-Farber Cancer Institute and LP Janssen. 2017 November 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 103 | NCT03236428 | Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Pharmaceuticals, Multiple Myeloma Research Consortium, Blood Cancer Research Partnership, The Leukemia and Lymphoma Society. 2017 November 24. 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 |
| 104 | NCT03701321 | National Cancer Institute. 2019 January 25. 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 |
| 105 | NCT04933539 | National Cancer Institute and National Institutes of Health Clinical Center. 2021 September 14. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04933539 | Patientenpopulation |
| 106 | NCT04667663 | Cancer Trials Ireland, Janssen Pharmaceuticals and Celgene. 2021 September. ClinicalTrials.gov: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667663 | Patientenpopulation |
| 107 | NCT02951819 | LLC Janssen Scientific Affairs. 2016 November 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819 | Intervention |
| 108 | NCT03768960 | Johnson and Johnson Private Limited. 2019 June 10. 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 |
| 109 | NCT02116569 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2014 April. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116569 | Patientenpopulation |
| 110 | NCT02497378 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2015 July 10. 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 |
| 111 | NCT02918331 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2016 September. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918331 | Endpunkte |
| 112 | NCT03242889 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2017 August 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 |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 113 | NCT04956302 | Abdullah Khan and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 November 1. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956302 | Patientenpopulation |
| 114 | NCT04309981 | Sara V. Latorre, Fondos ARI, Instituto de Salud Carlos III, Fondo Social La Caixa and Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. 2020 May 27. 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 |
| 115 | NCT03188172 | University of Leeds, Myeloma UK, Celgene and LP Janssen. 2017 September 28. ClinicalTrials.gov: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188172 | Patientenpopulation |
| 116 | NCT04288765 | Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2020 March 1. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288765 | Intervention |
| 117 | NCT04070378 | MD Marc L Gordon, LLC Janssen Scientific Affairs and Northwell Health. 2019 November 6. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070378 | Patientenpopulation |
| 118 | NCT04714372 | University of Minnesota Masonic Cancer Center. 2021 September 15. ClinicalTrials.gov: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714372 | Patientenpopulation |
| 119 | NCT04895917 | IRCCS Policlinico S. Matteo. 2021 June 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895917 | Patientenpopulation |
| 120 | NCT04210791 | Nanjing University School of Medicine. 2010 July 1. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791 | Patientenpopulation |
| 121 | NCT04150692 | Washington University School of Medicine and LP Janssen. 2021 January 8. ClinicalTrials.gov: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150692 | Patientenpopulation |
| 122 | NCT04268498 | University of Miami and Amgen. 2020 February 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268498 | Intervention |
| 123 | NCT03439293 | Inc. Millennium Pharmaceuticals and Takeda. 2018 March 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 124 | NCT03619252 | Transplantation Minsk Scientific-Practical Center for Surgery, Hematology and Belarusian State Medical University. 2018 July 1. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619252 | Patientenpopulation |
| 125 | NCT02541383 | Intergroupe Francophone du Myelome, HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association, Janssen Research and LLC Development. 2015 September. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383 | Patientenpopulation |
| 126 | NCT04775550 | Omar Nadeem, LP Janssen and Dana-Farber Cancer Institute. 2021 April 9. ClinicalTrials.gov: DARA RVD For High Risk SMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775550 | Intervention |
| 127 | NCT03143036 | Singapore National University Hospital, LP Janssen and International Myeloma Foundation. 2018 May 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036 | Patientenpopulation |
| 128 | NCT02955810 | Galway National University of Ireland, Ireland, Janssen Pharmaceuticals and Cancer Trials Ireland. 2016 November. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955810 | Patientenpopulation |
| 129 | NCT05028348 | European Myeloma Network and Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 October. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05028348 | Patientenpopulation |
| 130 | NCT03896737 | European Myeloma Network and EMN Research Italy. 2019 April 16. 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 |
| 131 | NCT04166565 | European Myeloma Network and LP Janssen. 2019 October 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166565 | Intervention |
| 132 | NCT04131309 | European Myeloma Network and Janssen Pharmaceutica. 2019 September 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131309 | Patientenpopulation |
| 133 | NCT03180736 | European Myeloma Network, Janssen Research and LLC Development. 2017 June 12. 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 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | Pomalidomide/Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736 | |
| 134 | NCT03710603 | European Myeloma Network, Janssen Research and LLC Development. 2018 December 14. 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 |
| 135 | NCT03792620 | Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2018 November 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792620 | Patientenpopulation |
| 136 | NCT04124497 | Fondazione EMN Italy Onlus. 2019 July 1. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124497 | Patientenpopulation |
| 137 | NCT04251065 | Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2020 September 3. 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 |
| 138 | NCT04915248 | Fondazione Italiana Linfomi ONLUS and Janssen-Cilag S.p.A. 2021 June 1. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Combined Treatment of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in PBL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04915248 | Patientenpopulation |
| 139 | NCT03734198 | French Innovative Leukemia Organisation and LP Janssen. 2018 December 19. 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 |
| 140 | NCT04024384 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 July. 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 |
| 141 | NCT03836014 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 July 25. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836014 | Patientenpopulation |
| 142 | NCT04204980 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris and LP Janssen. 2020 February 18. ClinicalTrials.gov: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204980 | Patientenpopulation |
| 143 | NCT05020236 | Pfizer. 2021 August 30. ClinicalTrials.gov: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020236 | Patientenpopulation |
| 144 | NCT02807558 | Syros Pharmaceuticals. 2016 August. ClinicalTrials.gov: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807558 | |
| 145 | NCT04814615 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian. 2021 March 8. ClinicalTrials.gov: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04814615 | Intervention |
| 146 | NCT04264884 | Janssen Research and LLC Development. 2020 July 8. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264884 | Intervention |
| 147 | NCT02477891 | Janssen Research and LLC Development. ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477891 | Patientenpopulation |
| 148 | NCT00574288 | Janssen Research and LLC Development. 2008 March 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax [®] -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288 | Patientenpopulation |
| 149 | NCT01615029 | Janssen Research and LLC Development. 2012 June 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029 | Patientenpopulation |
| 150 | NCT01985126 | Janssen Research and LLC Development. 2013 September 27. 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 |
| 151 | NCT02136134 | Janssen Research and LLC Development. 2014 August 15. 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 |
| 152 | NCT02076009 | Janssen Research and LLC Development. 2014 June. 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 |
| 153 | NCT01998971 | Janssen Research and LLC Development. 2014 February 18. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998971 | Intervention |
| 154 | NCT02195479 | Janssen Research and LLC Development. 2014 December 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479 | Intervention |
| 155 | NCT02519452 | Janssen Research and LLC Development. 2015 October 22. 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 |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 156 | NCT02413489 | Janssen Research and LLC Development. 2015 September 2. 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 |
| 157 | NCT02316106 | Janssen Research and LLC Development. 2015 May 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106 | Patientenpopulation |
| 158 | NCT02852837 | Janssen Research and LLC Development. 2016 September 26. 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 |
| 159 | NCT02874742 | Janssen Research and LLC Development. 2016 August 29. 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 |
| 160 | NCT03357952 | Janssen Research and LLC Development. 2017 November 16. 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 |
| 161 | NCT03320707 | Janssen Research and LLC Development. 2017 October 16. 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 |
| 162 | NCT03301220 | Janssen Research and LLC Development. 2017 November 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301220 | Patientenpopulation |
| 163 | NCT03234972 | Janssen Research and LLC Development. 2017 November 30. 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 |
| 164 | NCT03277105 | Janssen Research and LLC Development. 2017 October 27. 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 |
| 165 | NCT02927925 | Janssen Research and LLC Development. 2017 February 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 |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 166 | NCT03011034 | Janssen Research and LLC Development. 2017 February 14. 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 |
| 167 | NCT03201965 | Janssen Research and LLC Development. 2017 October 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201965 | Patientenpopulation |
| 168 | NCT03217812 | Janssen Research and LLC Development. 2017 November 23. ClinicalTrials.gov: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217812 | Intervention |
| 169 | NCT03652064 | Janssen Research and LLC Development. 2018 November 6. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652064 | Intervention |
| 170 | NCT03412565 | Janssen Research and LLC Development. 2018 April 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412565 | Patientenpopulation |
| 171 | NCT03384654 | Janssen Research and LLC Development. 2018 May 14. 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 |
| 172 | NCT04121260 | Janssen Research and LLC Development. 2019 December 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121260 | Patientenpopulation |
| 173 | NCT03901963 | Janssen Research and LLC Development. 2019 April 26. 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 |
| 174 | NCT03871829 | Janssen Research and LLC Development. 2019 May 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871829 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 175 | NCT04133636 | Janssen Research and LLC Development. 2019 November 7. 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 |
| 176 | NCT04108195 | Janssen Research and LLC Development. 2020 February 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 |
| 177 | NCT04181827 | Janssen Research and LLC Development. 2020 June 12. 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 |
| 178 | NCT04586426 | Janssen Research and LLC Development. 2020 December 15. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586426 | Patientenpopulation |
| 179 | NCT04722146 | Janssen Research and LLC Development. 2021 January 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722146 | Intervention |
| 180 | NCT03023423 | Janssen Research, LLC Development and Inc. Genentech. 2016 December 23. 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 |
| 181 | NCT04782687 | US Oncology Research and Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 September 16. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782687 | Intervention |
| 182 | NCT02431208 | Hoffmann-La Roche. 2015 July 22. 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 |
| 183 | NCT03068351 | Hoffmann-La Roche. 2017 June 26. 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 |
| 184 | NCT04635189 | University of Rochester. 2021 July 27. ClinicalTrials.gov: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04635189 | Intervention |
| 185 | NCT04113018 | MD Saad Z. Usmani, Amgen, Celgene, LP Janssen and Atrium Health. 2019 November 12. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for | Intervention |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113018 | |
| 186 | NCT04230031 | MD Saad Z. Usmani, Janssen Research, LLC Development and Atrium Health. 2021 July 2. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230031 | Patientenpopulation |
| 187 | NCT04361851 | MD Saad Z. Usmani, Merck Sharp, Dohme Corp. and Atrium Health. 2021 June 9. ClinicalTrials.gov: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361851 | Patientenpopulation |
| 188 | NCT01084252 | Sanofi. 2010 June 10. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252 | Intervention |
| 189 | NCT01749969 | Sanofi. 2013 February 6. ClinicalTrials.gov: SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749969 | Patientenpopulation |
| 190 | NCT02514668 | Sanofi. 2015 September 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514668 | Patientenpopulation |
| 191 | NCT02513186 | Sanofi. 2015 September 30. 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 | Intervention |
| 192 | NCT02283775 | Sanofi. 2015 May 15. ClinicalTrials.gov: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775 | Patientenpopulation |
| 193 | NCT02990338 | Sanofi. 2016 December 22. 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 |
| 194 | NCT02812706 | Sanofi. 2016 September 5. ClinicalTrials.gov: Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812706 | Patientenpopulation |
| 195 | NCT02999633 | Sanofi. 2017 March 8. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633 | Patientenpopulation |
| 196 | NCT03319667 | Sanofi. 2017 December 7. ClinicalTrials.gov: Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319667 | Intervention |
| 197 | NCT03275285 | Sanofi. 2017 October 25. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 198 | NCT03769181 | Sanofi. 2018 December 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769181 | Patientenpopulation |
| 199 | NCT03733717 | Sanofi. 2018 October 22. 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 |
| 200 | NCT03637764 | Sanofi. 2018 August 6. 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 |
| 201 | NCT03367819 | Sanofi. 2018 January 4. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819 | Patientenpopulation |
| 202 | NCT03194867 | Sanofi. 2018 February 21. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194867 | Patientenpopulation |
| 203 | NCT04045795 | Sanofi. 2019 August 6. ClinicalTrials.gov: Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045795 | Patientenpopulation |
| 204 | NCT03860844 | Sanofi. 2019 August 6. 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 |
| 205 | NCT04294459 | Sanofi. 2020 June 18. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294459 | Patientenpopulation |
| 206 | NCT04270409 | Sanofi. 2020 June 16. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270409 | Patientenpopulation |
| 207 | NCT04892446 | Gilead Sciences. 2021 August. ClinicalTrials.gov: Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892446 | Patientenpopulation |
| 208 | NCT03992170 | Azienda Ospedaliera Universitaria Senese and Janssen-Cilag S.p.A. 2018 December 31. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992170 | Patientenpopulation |
| 209 | NCT03221634 | Merck Sharp and Dohme Corp. 2017 August 1. 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 |
| 210 | NCT02060188 | Bristol-Myers Squibb. 2014 March 7. 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 |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 211 | NCT03098550 | Bristol-Myers Squibb and Inc. Janssen Biotech. 2017 June 15. 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 |
| 212 | NCT01592370 | Bristol-Myers Squibb and LP Janssen. 2012 August 2. 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 |
| 213 | NCT02488759 | Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical Co. Ltd. 2015 October 8. 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 |
| 214 | NCT04223661 | Attaya Suvannasankha, LLC Janssen Scientific Affairs, Indiana Institute for Medical Research and Indiana University. 2021 December 15. ClinicalTrials.gov: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223661 | Studien-design |
| 215 | NCT04017130 | Takeda. 2020 February 5. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017130 | Patientenpopulation |
| 216 | NCT04776018 | Takeda. 2021 April 20. 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 |
| 217 | NCT04614636 | Fate Therapeutics. 2020 October 17. ClinicalTrials.gov: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614636 | Patientenpopulation |
| 218 | NCT04136756 | Nektar Therapeutics. 2019 October 7. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136756 | Patientenpopulation |
| 219 | NCT04703621 | Ostfold Hospital Trust, Haukeland University Hospital, Oslo University Hospital, Akershus University Hospital, Henri Mondor University Hospital and Odense University Hospital. 2021 January 21. ClinicalTrials.gov: The DART Study- Daratumumab Treatment in ITP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703621 | Patientenpopulation |
| 220 | NCT04352205 | Emory University, LLC Janssen Scientific Affairs and National Cancer Institute. 2020 May 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352205 | Patientenpopulation |
| 221 | NCT03942224 | Emory University, Takeda and LP Janssen. 2019 July 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942224 | Patientenpopulation |
| 222 | NCT03757221 | Caen University Hospital. 2019 February 7. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 223 | NCT02816476 | Limoges University Hospital. 2016 September. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476 | Patientenpopulation |
| 224 | NCT03993912 | Lille University Hospital. 2019 October 17. ClinicalTrials.gov: Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993912 | Intervention |
| 225 | NCT02626481 | Lille University Hospital, LP Janssen and Intergroupe Francophone du Myelome. 2015 December 28. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481 | Patientenpopulation |
| 226 | NCT03669445 | Toulouse University Hospital. 2018 December 31. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669445 | Patientenpopulation |
| 227 | NCT03590652 | San Diego University of California, Celgene, Takeda and LP Janssen. 2018 October 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652 | Patientenpopulation |
| 228 | NCT04198623 | San Francisco University of California. 2020 March 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623 | Intervention |
| 229 | NCT04407442 | San Francisco University of California, Janssen Pharmaceuticals and Multiple Myeloma Research Foundation. 2020 November 30. 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 |
| 230 | NCT04925193 | Denver University of Colorado, Karyopharm Therapeutics Inc and National Cancer Institute. 2021 September. ClinicalTrials.gov: Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925193 | Patientenpopulation |
| 231 | NCT04270175 | Weill Medical College of Cornell University and LLC Janssen Scientific Affairs. 2021 April 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 |
| 232 | NCT04302324 | Weill Medical College of Cornell University and LLC Janssen Scientific Affairs. 2021 September. 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 |
| 233 | NCT03679624 | Weill Medical College of Cornell University, LLC Janssen Scientific Affairs and Mayo Clinic. 2020 July 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-------------------------------------|--------------------|---|---------------------|
| 234 | NCT04922723 | West Virginia University. 2021 August. ClinicalTrials.gov: Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04922723 | Patientenpopulation |
| 235 | NCT03537599 | Sumithira Vasu, National Cancer Institute and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 July 31. 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 |
| 236 | NCT04610320 | Ronald Witteles and Stanford University. 2021 April 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610320 | Patientenpopulation |
| 237 | NCT04088903 | Ronald Witteles and Stanford University. 2021 April 1. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088903 | Patientenpopulation |
| 238 | NCT03447808 | Jennifer Woyach, National Cancer Institute and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 July 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808 | Patientenpopulation |
| <i>EU Clinical Trials Register*</i> | | | |
| 239 | 2016-001737-27 | Janssen-Cilag International N.V. 2018 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27 | Patientenpopulation |
| 240 | 2014-005189-31 | Dept Hematology S. L. B. Vejle. 2014 Dec 16. ClinicalTrialsRegister.eu: "Monoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab ". https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31 | Endpunkte |
| 241 | 2019-004683-22 | Ostfold Hospital Trust. 2020 Oct 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 |
| 242 | 2018-000386-36 | Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. 2018 Dec 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36 | Patientenpopulation |
| 243 | 2016-003801-32 | Celgene International Sàrl, II. 2017 May 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32 | |
| 244 | 2016-001209-17 | Celgene International Sàrl, II. 2016 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND EFFICACY FOR THE COMBINATION OF DURVALUMAB (DURVA) AND DARATUMUMAB (DARA) (D2) IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) (FUSION MM-003). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17 | Patientenpopulation |
| 245 | 2017-002326-21 | Fundación Pethema. 2018 May 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21 | Patientenpopulation |
| 246 | 2017-000044-18 | Fundación Pethema. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: phase III, multicenter, randomized trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18 | Intervention |
| 247 | 2018-004330-15 | Assistance Publique Hôpitaux de Paris. 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 |
| 248 | 2019-004401-27 | Department of Hematology Oslo University Hospital. 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 |
| 249 | 2020-000409-94 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus. 2021 Mar 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in patients with Relapsed or Refractory Plasmablastic lymphoma (DALYA trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94 | Patientenpopulation |
| 250 | 2018-002644-91 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus. 2020 Mar 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open label, multicenter trial of Daratumumab in combination with Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin (D-GDP) in patients with relapsed/refractory CD38 positive peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and other nodal lymphomas of TFH cell origin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002644-91 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 251 | 2018-002090-21 | Fondazione E. M. N. Italy Onlus. 2019 May 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002090-21 | Patientenpopulation |
| 252 | 2018-004124-10 | Janssen-Cilag International Nv. 2020 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicohort Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10 | Patientenpopulation |
| 253 | 2019-001413-16 | Janssen-Cilag International Nv. 2020 May 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, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16 | Patientenpopulation |
| 254 | 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 |
| 255 | 2016-003328-22 | Janssen-Cilag International Nv. 2017 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) who are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22 | Patientenpopulation |
| 256 | 2016-002579-83 | Janssen-Cilag International Nv. 2017 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 | Patientenpopulation |
| 257 | 2019-000991-41 | Stichting European Myeloma Network. 2019 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41 | Intervention |
| 258 | 2018-002089-37 | European Myeloma Network. 2019 Mar 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-DEXAMETHASONE (VTd) AS PRE TRANSPLANT INDUCTION | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | AND POST TRANSPLANT CONSOLIDATION, BOTH FOLLOWED BY A MAINTENANCE PHASE WITH IXAZOMIB ALONE OR IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB, IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM) YOUNG PATIENTS eligible for AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37 | |
| 259 | 2018-004333-33 | European Myeloma Network. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33 | Patientenpopulation |
| 260 | 2018-002992-16 | European Myeloma Network. 2019 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Eligible for High-dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16 | Patientenpopulation |
| 261 | 2017-001618-27 | European Myeloma Network. 2017 May 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27 | Patientenpopulation |
| 262 | 2018-001545-13 | Janssen-Cilag International N.V. 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 | Intervention |
| 263 | 2018-004185-34 | Janssen-Cilag International N.V. 2019 May 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Daratumumab to Evaluate Daratumumab Retreatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34 | Patientenpopulation |
| 264 | 2017-004203-41 | Janssen-Cilag International N.V. 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 |
| 265 | 2017-003377-34 | Janssen-Cilag International N.V. 2018 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 266 | 2016-001205-16 | Janssen-Cilag International N.V. 2017 Oct 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 |
| 267 | 2017-000206-38 | Janssen-Cilag International N.V. 2017 Oct 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 |
| 268 | 2017-002611-34 | Janssen-Cilag International N.V. 2017 Oct 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34 | Patientenpopulation |
| 269 | 2015-002993-19 | Janssen-Cilag International N.V. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19 | Patientenpopulation |
| 270 | 2014-005299-26 | Janssen-Cilag International N.V. 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 | 2014-005139-14 | Janssen-Cilag International N.V. 2015 May 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 |
| 272 | 2014-000255-85 | Janssen-Cilag International N.V. 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 |
| 273 | 2013-005525-23 | Janssen-Cilag International N.V. 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 |
| 274 | 2014-002272-88 | Janssen-Cilag International N.V. 2014 Oct 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 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88 | |
| 275 | 2013-000752-18 | Janssen-Cilag International N.V. 2013 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18 | Patientenpopulation |
| 276 | 2011-005692-16 | Janssen-Cilag International N.V. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16 | Patientenpopulation |
| 277 | 2011-005709-62 | Janssen-Cilag International N.V. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62 | Patientenpopulation |
| 278 | 2007-003783-22 | Janssen-Cilag International N.V. 2008 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22 | Patientenpopulation |
| 279 | 2014-004781-15 | Intergroupe Francophone du Myelome. 2015 Jan 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 |
| 280 | 2017-003977-32 | Inc Millennium Pharmaceuticals. 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 |
| 281 | 2019-001962-13 | Fondazione I. R. C. C. S. Policlinico San Matteo. 2021 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center open label phase II study of daratumumab and pomalidomide in previously treated patients with AL amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001962-13 | Patientenpopulation |
| 282 | 2018-003993-29 | GlaxoSmithKline Research Ltd and Development. 2020 May 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 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://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29 | |
| 283 | 2017-004810-25 | GlaxoSmithKline Research Ltd and Development. 2018 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25 | Patientenpopulation |
| 284 | 2016-000287-42 | C. H. U. de Limoges. 2016 May 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 |
| 285 | 2015-002221-19 | Chru of Lille. 2015 Oct 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide – an IFM 2014-04 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19 | Patientenpopulation |
| 286 | 2018-003535-30 | Chru de Lille. 2019 May 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Lenalidomide and Daratumumab Subcutaneous Injection (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30 | Intervention |
| 287 | 2017-005110-58 | Medical Centre Leeuwarden. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58 | Intervention |
| 288 | 2016-002670-12 | Univeristy of Leeds. 2017 Mar 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents optimised 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 |
| 289 | 2020-004349-35 | Medicinsk Afdeling Hæmatologisk Afsnit Sygehus Lillebælt Vejle Sygehus Klinisk Forskningsenhed. 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 |
| 290 | 2012-000589-38 | AbbVie Deutschland GmbH Kg and Co. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 291 | 2020-003092-18 | Medical University Innsbruck. 2021 May 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure requiring dialysis - "Time Is Kidney in the Treatment of myeloma Cast nephropathy" The TIKTAC phase-II trial (Pilot-study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18 | Intervention |
| 292 | 2016-003094-18 | Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18 | Patientenpopulation |
| 293 | 2019-001169-34 | Amgen Inc. 2020 Mar 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 |
| 294 | 2016-003554-33 | Amgen Inc. 2017 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33 | Patientenpopulation |
| 295 | 2018-002282-19 | Hellenic Society of Hematology. 2018 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Patients who have received prior treatment with a Lenalidomide based regimen. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19 | Patientenpopulation |
| 296 | 2017-003950-18 | Hellenic Society of Hematology. 2017 Dec 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 |
| 297 | 2017-003951-44 | Hellenic Society of Hematology. 2017 Dec 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at least 2 Prior Lines of Therapy including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44 | Patientenpopulation |
| 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 hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51 | |
| 299 | 2021-001990-22 | Hellenic Society of Haematology. 2021 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Investigator-Initiated, Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Prospective Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Alternating Bortezomib-Based Regimens in Combination with Daratumumab followed by Maintenance with Daratumumab in the Frontline Setting of Primary Plasma Cell Leukemia: A Trial of the Greek Myeloma Study Group. The "EUMELEIA" Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001990-22 | Patientenpopulation |
| 300 | 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 as a quadruplet in relapsed / refractory multiple myeloma (RRMM) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16 | Patientenpopulation |
| 301 | 2016-002600-90 | Hovon Foundation. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90 | Intervention |
| 302 | 2020-003024-16 | Sanofi-Aventis Recherche Developpement. 2021 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1-2 trial evaluating anti-TGFβ agent (SAR439459) or pomalidomide in combination with isatuximab and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16 | Patientenpopulation |
| 303 | 2018-004076-35 | Incyte Corporation. 2019 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase 1/2 Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35 | Patientenpopulation |
| 304 | 2020-000431-49 | Celgene Corporation. 2021 Jul 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 or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49 | Patientenpopulation |
| 305 | 2018-001023-38 | Celgene Corporation. 2019 May 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) (KarMMa-3). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38 | Patientenpopulation |
| 306 | 2018-004767-31 | Celgene Corporation. 2019 Oct 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31 | |
| 307 | 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 Combination with Other Treatments in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40 | Patientenpopulation |
| 308 | 2018-001030-17 | Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Dec 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17 | Patientenpopulation |
| 309 | 2017-000367-33 | Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33 | Patientenpopulation |
| 310 | 2013-003939-30 | Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Mar 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 |
| 311 | 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 |
| 312 | 2019-003856-35 | University of Cologne. 2020 Dec 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 |
| 313 | 2017-000169-60 | V. U. University Medical Center. 2017 May 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60 | Patientenpopulation |
| 314 | 2015-003862-10 | V. U. 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 |
| 315 | 2019-001645-41 | Memorial Sloan Kettering Cancer center. 2020 Mar 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone | Intervention |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|------------------------|--|---------------------|
| | | vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase II Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41 | |
| 316 | 2018-001646-34 | C. H. U. 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 |
| 317 | 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 |
| 318 | 2021-000962-14 | Charité Universitätsmedizin Berlin. 2021 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Monocenter, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard Background Therapy in Participants with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000962-14 | Patientenpopulation |
| 319 | 2017-002120-24 | Oncopeptides Ab. 2017 Dec 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multip. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24 | Patientenpopulation |
| 320 | 2016-000965-21 | Oncopeptides Ab. 2016 Oct 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 |
| 321 | 2019-002161-36 | Oncopeptides Ab. in EudraCT. 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 |
| 322 | 2020-003781-40 | Genmab A/S. 2021 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40 | Patientenpopulation |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i> | | | |
| 323 | EUCTR2018-004330-15-FR | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2019 November 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 324 | EUCTR2017-001618-27-GR | European Myeloma Network (EMN). 2021 January 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27 | Patientenpopulation |
| 325 | EUCTR2018-002089-37-GR | EUROPEAN MYELOMA NETWORK (EMN). 2020 July 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37 | Patientenpopulation |
| 326 | EUCTR2018-002089-37-GR | EUROPEAN MYELOMA NETWORK (EMN). 2021 June 14. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37 | Patientenpopulation |
| 327 | EUCTR2018-002992-16-GR | European Myeloma Network (EMN). 2018 November 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16 | Patientenpopulation |
| 328 | NTR6297 | Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 April 19. 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. https://trialregister.nl/trial/6142 | Intervention |
| 329 | NTR6297 | Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 July 5. WHO ICTRP: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| | | maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. https://trialregister.nl/trial/6142 | |
| 330 | EUCTR2014-004781-15-NL | Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2021 January 5. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15 | Patientenpopulation |
| 331 | EUCTR2014-004781-15-NL | Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2021 May 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15 | Patientenpopulation |
| 332 | NCT03701321 | National Cancer Institute (NCI). 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03701321 | Patientenpopulation |
| 333 | NCT04933539 | National Cancer Institute (NCI). 2021 July 5. WHO ICTRP: Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04933539 | Patientenpopulation |
| 334 | NCT04827979 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2021 April 12. WHO ICTRP: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04827979 | Patientenpopulation |
| 335 | NCT04827979 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2021 May 10. WHO ICTRP: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04827979 | Patientenpopulation |
| 336 | EUCTR2016-000965-21-ES | Oncopeptides AB. 2016 October 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21 | Patientenpopulation |
| 337 | EUCTR2017-002120-24-CZ | Oncopeptides AB. 2019 November 25. WHO ICTRP. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24 | Patientenpopulation |
| 338 | EUCTR2016-000965-21-FR | Oncopeptides AB. 2019 April 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21 | Patientenpopulation |
| 339 | NCT03481556 | Oncopeptides AB. 2021 February 8. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03481556 | Patientenpopulation |
| 340 | NCT04649060 | Oncopeptides AB. 2021 March 29. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04649060 | Patientenpopulation |
| 341 | NCT04649060 | Oncopeptides AB. 2021 July 5. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| | | Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04649060 | |
| 342 | EUCTR2019-002161-36-GR | Oncopeptides AB. 2020 August 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36 | Patientenpopulation |
| 343 | EUCTR2019-002161-36-SK | Oncopeptides AB. 2020 November 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36 | Patientenpopulation |
| 344 | EUCTR2019-002161-36-SK | Oncopeptides AB. 2021 June 14. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36 | Patientenpopulation |
| 345 | EUCTR2019-002161-36-HU | Oncopeptides AB. 2020 July 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36 | Patientenpopulation |
| 346 | EUCTR2019-002161-36-NO | Oncopeptides AB. 2021 March 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36 | Patientenpopulation |
| 347 | NCT03314181 | AbbVie. 2021 April 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314181 | Patientenpopulation |
| 348 | NCT04895410 | AbbVie. 2021 June 7. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895410 | Patientenpopulation |
| 349 | NCT02970747 | iOMEDICO AG. 2021 April 19. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970747 | Patientenpopulation |
| 350 | NCT02970747 | iOMEDICO AG. 2021 April 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970747 | Patientenpopulation |
| 351 | JPRN-jRCTs051200043 | Takaori-Kondo Akifumi. 2020 September 7. WHO ICTRP: Phase II trial of the clinical efficacy and safety of treatment combinations including consolidation with lenalidomide/daratumumab/dexamethasone for transplant-eligible | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| | | patients with previously untreated multiple myeloma. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051200043 | |
| 352 | JPRN-jRCTs051200043 | Takaori-Kondo Akifumi. 2021 June 14. 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. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051200043 | Studientyp |
| 353 | NCT04009109 | LLC. Alliance Foundation Trials. 2021 March 29. WHO ICTRP: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04009109 | Intervention |
| 354 | NCT04009109 | LLC. Alliance Foundation Trials. 2021 June 28. WHO ICTRP: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04009109 | Intervention |
| 355 | NCT03158688 | Amgen. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158688 | Patientenpopulation |
| 356 | NCT03158688 | Amgen. 2021 July 5. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158688 | Patientenpopulation |
| 357 | NCT04176718 | MD Andrew Yee. 2021 February 1. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04176718 | Patientenpopulation |
| 358 | NCT03004287 | University of Arkansas. 2020 December 12. WHO ICTRP: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03004287 | Patientenpopulation |
| 359 | NCT04396496 | University of Arkansas. 2021 March 8. WHO ICTRP: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04396496 | Patientenpopulation |
| 360 | NCT04304144 | Caelum Biosciences. 2021 February 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04304144 | Patientenpopulation |
| 361 | EUCTR2019-002147-20-GB | University of Birmingham. 2020 November 30. WHO ICTRP: A randomised trial of Daratumumab to remove myeloma cells from blood stem cells before an autograft for patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20 | Patientenpopulation |
| 362 | EUCTR2018-001646-34-FR | CHU CAEN. 2019 February 28. WHO ICTRP: 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 |
| 363 | NCT01946477 | Celgene. 2020 December 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 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01946477 | |
| 364 | NCT03000452 | Celgene. 2020 December 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03000452 | Patientenpopulation |
| 365 | NCT02773030 | Celgene. 2020 December 12. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02773030 | Patientenpopulation |
| 366 | NCT02773030 | Celgene. 2021 May 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02773030 | Patientenpopulation |
| 367 | NCT03651128 | Celgene. 12 December 2020. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651128 | Patientenpopulation |
| 368 | NCT03989414 | Celgene. 2021 March 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989414 | Patientenpopulation |
| 369 | NCT03989414 | Celgene. 2021 June 28. 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989414 | Patientenpopulation |
| 370 | NCT02841033 | Boston Medical Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02841033 | Patientenpopulation |
| 371 | NCT03346135 | City of Hope Medical Center. 2021 February 22. WHO ICTRP: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03346135 | Patientenpopulation |
| 372 | NCT03311828 | City of Hope Medical Center. 2021 February 1. WHO ICTRP: Copper ⁶⁴ Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311828 | Patientenpopulation |
| 373 | NCT03591744 | City of Hope Medical Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03591744 | Patientenpopulation |
| 374 | NCT03283917 | M.D. Anderson Cancer Center. 2021 February 22. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283917 | Patientenpopulation |
| 375 | NCT03207542 | M.D. Anderson Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207542 | |
| 376 | NCT03177460 | M.D. Anderson Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 377 | NCT03067571 | M.D. Anderson Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067571 | Patientenpopulation |
| 378 | NCT03035357 | M.D. Anderson Cancer Center. 2017 December 16. WHO ICTRP: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03035357 | Patientenpopulation |
| 379 | NCT03763162 | M.D. Anderson Cancer Center. 2021 April 19. WHO ICTRP: 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 |
| 380 | NCT03622775 | M.D. Anderson Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622775 | Patientenpopulation |
| 381 | NCT03473730 | M.D. Anderson Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473730 | Patientenpopulation |
| 382 | NCT03473730 | M.D. Anderson Cancer Center. 2021 May 24. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473730 | Patientenpopulation |
| 383 | NCT03290950 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03290950 | Patientenpopulation |
| 384 | NCT03665155 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03665155 | Intervention |
| 385 | NCT03556332 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 386 | NCT03556332 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 July 5. WHO ICTRP: 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 |
| 387 | NCT03490344 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03490344 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 388 | NCT03490344 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 May 17. WHO ICTRP: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03490344 | Patientenpopulation |
| 389 | NCT04497961 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 March 1. WHO ICTRP: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04497961 | Patientenpopulation |
| 390 | NCT04497961 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 May 17. WHO ICTRP: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04497961 | Patientenpopulation |
| 391 | NCT04467281 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 March 16. WHO ICTRP: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer ⁸⁹ Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04467281 | Intervention |
| 392 | EUCTR2019-001645-41-SE | Memorial Sloan Kettering Cancer center. 2020 April 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41 | Intervention |
| 393 | NCT02944565 | Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02944565 | Intervention |
| 394 | KCT0004352 | Samsung Medical Center. 2019 November 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://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=15022 | Patientenpopulation |
| 395 | NCT04065789 | Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 February 1. WHO ICTRP: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065789 | Intervention |
| 396 | NCT04790474 | Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 March 29. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790474 | Patientenpopulation |
| 397 | NCT04790474 | Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 June 7. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790474 | Patientenpopulation |
| 398 | NCT04140162 | University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04140162 | Studientyp |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 399 | EUCTR2015-003862-10-NL | VU University Medical Center. 2017 May 22. WHO ICTRP: Daratumumab in combination with ATRA in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10 | Patientenpopulation |
| 400 | NCT03184194 | VU University Medical Center. 2020 December 12. WHO ICTRP: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184194 | Patientenpopulation |
| 401 | EUCTR2017-000169-60-NL | VU University Medical Center. 2018 December 4. WHO ICTRP: nivolumab and 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 |
| 402 | EUCTR2017-000169-60-NL | VU University Medical Center. 2021 July 5. WHO ICTRP: nivolumab and daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60 | Patientenpopulation |
| 403 | NCT04052880 | Ajai Chari. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04052880 | Intervention |
| 404 | NCT04810754 | Berlin Charite University, Germany. 2021 March 29. WHO ICTRP: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04810754 | Patientenpopulation |
| 405 | NCT01665794 | University of Chicago. 2021 Januar 18. WHO ICTRP: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01665794 | Patientenpopulation |
| 406 | NCT03500445 | University of Chicago. 2021 Januar 18. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03500445 | Intervention |
| 407 | NCT03012880 | Mayo Clinic. 2020 December 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012880 | Intervention |
| 408 | NCT03477539 | Mayo Clinic. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477539 | Patientenpopulation |
| 409 | NCT03477539 | Mayo Clinic. 2021 June 21. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477539 | Patientenpopulation |
| 410 | NCT03432741 | Mayo Clinic. 2021 February 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432741 | Patientenpopulation |
| 411 | NCT04230304 | Mayo Clinic. 2021 March 16. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04230304 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| 412 | NCT04892264 | Mayo Clinic. 2021 June 21. WHO ICTRP: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04892264 | Patientenpopulation |
| 413 | NCT04868838 | Mayo Clinic. 2021 June 7. WHO ICTRP: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04868838 | Patientenpopulation |
| 414 | NCT04656951 | University of Cologne. 2021 March 29. WHO ICTRP: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04656951 | Patientenpopulation |
| 415 | EUCTR2019-003856-35-DE | University of Cologne. 2021 June 28. WHO ICTRP: Study to test effectiveness and safety of Daratumumab for first line treatment in patients with transplant-ineligible myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35 | Intervention |
| 416 | NCT04139304 | AIDS Malignancy Consortium. 2021 March 8. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139304 | Patientenpopulation |
| 417 | NCT04139304 | AIDS Malignancy Consortium. 2021 June 21. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139304 | Patientenpopulation |
| 418 | NCT03732703 | Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 March 16. WHO ICTRP: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732703 | Patientenpopulation |
| 419 | NCT03697655 | Polish Myeloma Consortium. 2020 December 12. WHO ICTRP: Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03697655 | Patientenpopulation |
| 420 | EUCTR2017-003253-41-PL | Polish Myeloma Consortium. 2019 November 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41 | Patientenpopulation |
| 421 | NCT03221634 | Merck Sharp & Dohme Corp. 2020 December 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03221634 | Patientenpopulation |
| 422 | EUCTR2020-000431-49-GR | Celgene Corporation. 2021 June 28. WHO ICTRP: A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49 | Patientenpopulation |
| 423 | EUCTR2020-000431-49-FI | Celgene Corporation. 2021 June 7. WHO ICTRP: A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma. | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49 | |
| 424 | EUCTR2020-000431-49-NO | Celgene Corporation. 2021 July 5. WHO ICTRP: A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49 | Patientenpopulation |
| 425 | EUCTR2018-004076-35-ES | Incyte Corporation. 2019 December 10. WHO ICTRP: A Randomized Open-Label Phase 1/2 Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35 | Patientenpopulation |
| 426 | NCT03837509 | Incyte Corporation. 2021 February 8. WHO ICTRP: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837509 | Patientenpopulation |
| 427 | NCT03837509 | Incyte Corporation. 2021 July 5. WHO ICTRP: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837509 | Patientenpopulation |
| 428 | NCT04280328 | Inc. Corvus Pharmaceuticals. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280328 | Patientenpopulation |
| 429 | JPRN-jRCTs031200320 | MARUYAMA Dai. 2021 January 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. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200320 | Patientenpopulation |
| 430 | NCT04205240 | Srinivas Devarakonda. 2021 March 29. WHO ICTRP: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205240 | Patientenpopulation |
| 431 | NCT03095118 | Fernando Ferverza. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095118 | Patientenpopulation |
| 432 | EUCTR2016-002600-90-BE | HOVON Foundation. 2021 March 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90 | Intervention |
| 433 | EUCTR2016-002600-90-NL | HOVON Foundation. 2021 April 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90 | Intervention |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| 434 | NCT03289299 | International Myeloma Foundation. 2020 December 12. WHO ICTRP: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289299 | Patientenpopulation |
| 435 | NCT03289299 | International Myeloma Foundation. 2021 June 7. WHO ICTRP: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289299 | Patientenpopulation |
| 436 | NCT03742297 | PETHEMA Foundation. 2021 March 22. WHO ICTRP: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742297 | Intervention |
| 437 | NCT03589222 | PETHEMA Foundation. 2021 February 16. WHO ICTRP: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03589222 | Patientenpopulation |
| 438 | EUCTR2020-000382-16-DE | Medical Center - University of Freiburg. 2021 March 22. WHO ICTRP: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment of relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients in combination with panobinostat, bortezomib-and dexamethasone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16 | Patientenpopulation |
| 439 | EUCTR2020-000382-16-DE | Medical Center - University of Freiburg. 2021 April 26. WHO ICTRP: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment of relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients in combination with panobinostat, bortezomib-and dexamethasone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16 | Patientenpopulation |
| 440 | NCT04045028 | Inc. Genentech. 2021 April 12. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04045028 | Patientenpopulation |
| 441 | NCT04045028 | Inc. Genentech. 2021 July 5. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04045028 | Patientenpopulation |
| 442 | NCT01620879 | Genmab. 2015 February 19. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01620879 | Patientenpopulation |
| 443 | NCT04246047 | GlaxoSmithKline. 2021 April 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047 | Patientenpopulation |
| 444 | NCT04246047 | GlaxoSmithKline. 2021 June 7. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047 | Patientenpopulation |
| 445 | ACTRN12618001490268 | Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2021 January 5. WHO ICTRP: Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) salvage for newly diagnosed Multiple Myeloma patients who fail bortezomib induction therapy. https://anzctr.org.au/ACTRN12618001490268.aspx | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 446 | NCT03215524 | Canadian Myeloma Research Group. 2021 February 1. WHO ICTRP: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215524 | Patientenpopulation |
| 447 | NCT03697629 | Canadian Myeloma Research Group. 2021 February 1. WHO ICTRP: A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03697629 | Patientenpopulation |
| 448 | NCT03937635 | ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 April 19. WHO ICTRP: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937635 | Patientenpopulation |
| 449 | NCT03937635 | ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 July 5. WHO ICTRP: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937635 | Patientenpopulation |
| 450 | NCT04566328 | ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 April 19. WHO ICTRP: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04566328 | Patientenpopulation |
| 451 | NCT04566328 | ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 June 28. WHO ICTRP: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04566328 | Patientenpopulation |
| 452 | NCT04071457 | Southwest Oncology Group. 2021 March 8. WHO ICTRP: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04071457 | Patientenpopulation |
| 453 | NCT02977494 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2021 February 8. WHO ICTRP: 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 |
| 454 | EUCTR2016-000433-51-DE | University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2019 June 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51 | Patientenpopulation |
| 455 | ACTRN12617000202369 | Alfred Health. 2019 October 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. https://anzctr.org.au/ACTRN12617000202369.aspx | Intervention |
| 456 | NCT04661137 | Hackensack Meridian Health. 2021 January 11. WHO ICTRP: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04661137 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 457 | NCT04661137 | Hackensack Meridian Health. 2021 June 14. WHO ICTRP: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04661137 | Patientenpopulation |
| 458 | NCT04700176 | Hackensack Meridian Health. 2021 January 18. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04700176 | Patientenpopulation |
| 459 | NCT04700176 | Hackensack Meridian Health. 2021 July 5. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04700176 | Patientenpopulation |
| 460 | EUCTR2017-003950-18-GR | Hellenic Society of Hematology. 2020 July 6. WHO ICTRP: 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 |
| 461 | EUCTR2017-003951-44-GR | Hellenic Society of Hematology. 2020 July 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44 | Patientenpopulation |
| 462 | EUCTR2017-003950-18-GR | Hellenic Society of Hematology. 2021 June 7. WHO ICTRP: 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 |
| 463 | NCT03746652 | Hellenic Society of Hematology. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 464 | EUCTR2018-002282-19-GR | Hellenic Society of Hematology. 2020 October 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19 | Patientenpopulation |
| 465 | NCT03475628 | Hellenic Society of Hematology. 2020 December 12. WHO ICTRP: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03475628 | Patientenpopulation |
| 466 | NCT03450057 | Hellenic Society of Hematology. 2020 December 12. WHO ICTRP: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03450057 | Patientenpopulation |
| 467 | JPRN-jRCT2011210001 | Ishibashi Hideyasu. 2021 June 14. 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. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210001 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 468 | NCT03606577 | Nantes University Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 469 | NCT03606577 | Nantes University Hospital. 2021 May 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606577 | Patientenpopulation |
| 470 | NCT04513639 | Oslo University Hospital. 2021 February 22. WHO ICTRP: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04513639 | Patientenpopulation |
| 471 | NCT04513639 | Oslo University Hospital. 2021 June 28. WHO ICTRP: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04513639 | Patientenpopulation |
| 472 | NCT04474938 | Peking Union Medical College Hospital. 2021 February 16. WHO ICTRP: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04474938 | Patientenpopulation |
| 473 | NCT04474938 | Peking Union Medical College Hospital. 2021 June 14. WHO ICTRP: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04474938 | Patientenpopulation |
| 474 | NCT03695744 | Singapore General Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03695744 | Intervention |
| 475 | KCT0003345 | Seoul National University Hospital. 2019 March 11. WHO ICTRP: Daratumumab plus DCEP for MM with plasmacytoma. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=12628 | Patientenpopulation |
| 476 | NCT04065308 | Seoul National University Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065308 | Patientenpopulation |
| 477 | KCT0004202 | Seoul National University Hospital. 2019 August 26. WHO ICTRP: Phase 2 study of Daratumumab in combination with Thalidomide and Dexamethasone in relapsed or refractory Myeloma. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=13492 | Patientenpopulation |
| 478 | KCT0005839 | Seoul National University Hospital. 2021 February 23. WHO ICTRP: Phase 2 study of Daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=18622 | Intervention |
| 479 | NCT02419118 | Vejle Hospital. 2017 December 16. WHO ICTRP: "Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ". https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419118 | Endpunkte |
| 480 | NCT02343042 | Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 February 8. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343042 | Intervention |
| 481 | NCT02343042 | Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 May 10. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343042 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 482 | EUCTR2016-003094-18-DE | Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 December 10. WHO ICTRP: A Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone in Previously Treated Patients with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18 | Patientenpopulation |
| 483 | NCT03236428 | Dana-Farber Cancer Institute. 2021 February 16. WHO ICTRP: 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 |
| 484 | NCT03187262 | Dana-Farber Cancer Institute. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03187262 | Patientenpopulation |
| 485 | NCT03187262 | Dana-Farber Cancer Institute. 2021 May 3. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03187262 | Patientenpopulation |
| 486 | NCT04151667 | H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2021 April 19. WHO ICTRP: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04151667 | Intervention |
| 487 | NCT04151667 | H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2021 May 24. WHO ICTRP: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04151667 | Intervention |
| 488 | NCT04667663 | Cancer Trials Ireland. 2021 May 10. WHO ICTRP: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04667663 | Patientenpopulation |
| 489 | NCT00574288 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax [®] -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00574288 | Patientenpopulation |
| 490 | NCT01615029 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01615029 | Patientenpopulation |
| 491 | NCT01998971 | LLC Janssen Research & Development. 2021 March 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998971 | Intervention |
| 492 | NCT01985126 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01985126 | Patientenpopulation |
| 493 | NCT02316106 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02316106 | Patientenpopulation |
| 494 | NCT02316106 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02316106 | |
| 495 | NCT02195479 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02195479 | Intervention |
| 496 | NCT02195479 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02195479 | Intervention |
| 497 | NCT02136134 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02136134 | Patientenpopulation |
| 498 | NCT02519452 | LLC Janssen Research & Development. 2021 January 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519452 | Patientenpopulation |
| 499 | NCT02477891 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477891 | Patientenpopulation |
| 500 | NCT02413489 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489 | Patientenpopulation |
| 501 | DRKS00007485 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 19. 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://www.drks.de/DRKS00007485 | Patientenpopulation |
| 502 | DRKS00007485 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 21. 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://www.drks.de/DRKS00007485 | Patientenpopulation |
| 503 | NCT03023423 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423 | Patientenpopulation |
| 504 | NCT02927925 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927925 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| 505 | NCT02874742 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874742 | Patientenpopulation |
| 506 | NCT02852837 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02852837 | Patientenpopulation |
| 507 | NCT03384654 | LLC Janssen Research & Development. 2021 February 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384654 | Patientenpopulation |
| 508 | NCT03357952 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03357952 | Patientenpopulation |
| 509 | NCT03320707 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03320707 | Patientenpopulation |
| 510 | NCT03301220 | LLC Janssen Research & Development. 2021 March 16. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03301220 | Patientenpopulation |
| 511 | NCT03301220 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 7. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03301220 | Patientenpopulation |
| 512 | NCT03277105 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 12. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03277105 | Patientenpopulation |
| 513 | NCT03277105 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03277105 | Patientenpopulation |
| 514 | NCT03234972 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03234972 | Patientenpopulation |
| 515 | NCT03234972 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 7. WHO ICTRP: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| | | Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03234972 | |
| 516 | NCT03217812 | LLC Janssen Research & Development. 2021 January 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03217812 | Intervention |
| 517 | NCT03217812 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03217812 | Intervention |
| 518 | NCT03201965 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03201965 | Patientenpopulation |
| 519 | NCT03201965 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03201965 | Patientenpopulation |
| 520 | NCT03011034 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03011034 | Patientenpopulation |
| 521 | NCT03652064 | LLC Janssen Research & Development. 2021 March 16. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03652064 | Intervention |
| 522 | NCT03652064 | LLC Janssen Research & Development. 2021 May 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03652064 | Intervention |
| 523 | NCT03412565 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03412565 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|---------------------|
| 524 | NCT03412565 | LLC Janssen Research & Development. 2021 May 3. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03412565 | Patientenpopulation |
| 525 | NCT04181827 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 12. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181827 | Patientenpopulation |
| 526 | NCT04181827 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181827 | Patientenpopulation |
| 527 | NCT04133636 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04133636 | Intervention |
| 528 | NCT04133636 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04133636 | Intervention |
| 529 | NCT04121260 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04121260 | Patientenpopulation |
| 530 | NCT04121260 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 28. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04121260 | Patientenpopulation |
| 531 | NCT04108195 | LLC Janssen Research & Development. 2021 February 8. WHO ICTRP: 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 |
| 532 | NCT03901963 | LLC Janssen Research & Development. 2021 March 16. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03901963 | Patientenpopulation |
| 533 | NCT03901963 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 7. 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 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|--|---------------------|
| | | Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03901963 | |
| 534 | NCT03871829 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 12. WHO ICTRP: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03871829 | Patientenpopulation |
| 535 | NCT03871829 | LLC Janssen Research & Development. 2021 July 5. WHO ICTRP: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03871829 | Patientenpopulation |
| 536 | NCT04264884 | LLC Janssen Research & Development. 2020 December 12. WHO ICTRP: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04264884 | Intervention |
| 537 | NCT04722146 | LLC Janssen Research & Development. 2021 April 12. WHO ICTRP: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722146 | Patientenpopulation |
| 538 | NCT04722146 | LLC Janssen Research & Development. 2021 June 28. WHO ICTRP: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722146 | Patientenpopulation |
| 539 | NCT02951819 | LLC Janssen Scientific Affairs. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951819 | Patientenpopulation |
| 540 | NCT02116569 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2016 October 3. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02116569 | Patientenpopulation |
| 541 | NCT02497378 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02497378 | Patientenpopulation |
| 542 | JPRN-JapicCTI-163394 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2019 July 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163394 | Endpunkte |
| 543 | JPRN-JapicCTI-163394 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 June 14. 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163394 | Endpunkte |
| 544 | NCT02918331 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2020 December 12. WHO ICTRP: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With | Endpunkte |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|---|---------------------|
| | | Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02918331 | |
| 545 | JPRN-JapicCTI-163124 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2019 July 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163124 | Intervention |
| 546 | JPRN-JapicCTI-173665 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2019 July 16. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173665 | Patientenpopulation |
| 547 | NCT03242889 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 February 22. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03242889 | Patientenpopulation |
| 548 | JPRN-JapicCTI-173625 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2019 April 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173625 | Patientenpopulation |
| 549 | JPRN-JapicCTI-184162 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 April 20. 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184162 | Intervention |
| 550 | JPRN-JapicCTI-184162 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 May 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184162 | Intervention |
| 551 | JPRN-JapicCTI-183931 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 April 20. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183931 | Patientenpopulation |
| 552 | JPRN-JapicCTI-183931 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 May 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183931 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| 553 | JPRN-JapicCTI-183929 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2019 December 3. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183929 | Patientenpopulation |
| 554 | JPRN-JapicCTI-183907 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2019 July 16. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183907 | Patientenpopulation |
| 555 | JPRN-JapicCTI-183867 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2020 June 15. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183867 | Patientenpopulation |
| 556 | JPRN-UMIN000031220 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2020 September 7. WHO ICTRP: DARZALEX intravenous drip infusion 100 mg, 400 mg Special Drug Use Results Survey (Recurrent or refractory multiple myeloma). https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035652 | Patientenpopulation |
| 557 | JPRN-JapicCTI-205280 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 April 20. 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205280 | Patientenpopulation |
| 558 | JPRN-JapicCTI-205280 | Janssen Pharmaceutical K.K. 2021 May 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. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205280 | Patientenpopulation |
| 559 | EUCTR2020-004349-35-DK | Medicinsk Afdeling Klinisk Forskningsenhed, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. 2021 May 17. WHO ICTRP: Melflufen with dexamethasone and continued daratumumab in patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35 | Patientenpopulation |
| 560 | JPRN-jRCTs031190045 | Inokuchi Koiti. 2020 February 25. WHO ICTRP: Effect of Daratumumab on Myeloma EMD. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190045 | Patientenpopulation |
| 561 | EUCTR2016-002670-12-GB | Univeristy of Leeds. 2018 September 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 562 | EUCTR2018-003535-30-FR | CHRU de Lille. 2019 June 30. WHO ICTRP: IFM 2017-03. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30 | Intervention |
| 563 | EUCTR2015-002221-19-FR | CHRU of Lille. 2020 June 2. WHO ICTRP: Daratumumab in treatment of resistant or refractory Multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19 | Patientenpopulation |
| 564 | NCT03768960 | Johnson & Johnson Private Limited. 2021 April 12. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03768960 | Patientenpopulation |
| 565 | NCT03768960 | Johnson & Johnson Private Limited. 2021 July 5. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03768960 | Patientenpopulation |
| 566 | CTRI/2019/06/019546 | Johnson and Johnson Private Limited. 2021 January 27. WHO ICTRP: The purpose of this study is to demonstrate the safety. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32562 | Patientenpopulation |
| 567 | EUCTR2016-000287-42-FR | CHU de Limoges. 2019 December 16. WHO ICTRP: Amyloidosis Patients traitement. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42 | Patientenpopulation |
| 568 | EUCTR2016-000287-42-IT | CHU DE LIMOGES. 2021 January 11. WHO ICTRP: Daratumumab in AL amyloidosis patients who did not obtain a very good partial response after treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42 | Patientenpopulation |
| 569 | EUCTR2018-003993-29-FR | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020 June 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29 | Patientenpopulation |
| 570 | EUCTR2018-003993-29-GB | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020 September 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29 | Patientenpopulation |
| 571 | NCT04288765 | Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2020 December 12. WHO ICTRP: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04288765 | Intervention |
| 572 | NCT04070378 | MD Marc L Gordon. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070378 | Patientenpopulation |
| 573 | NCT04714372 | University of Minnesota Masonic Cancer Center. 2021 January 25. WHO ICTRP: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04714372 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| 574 | NCT04714372 | University of Minnesota Masonic Cancer Center. 2021 May 3. WHO ICTRP: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04714372 | Patientenpopulation |
| 575 | NCT04895917 | IRCCS Policlinico S. Matteo. 2021 July 5. WHO ICTRP: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895917 | Patientenpopulation |
| 576 | NCT04150692 | Washington University School of Medicine. 2021 January 25. WHO ICTRP: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04150692 | Patientenpopulation |
| 577 | NCT03439293 | Inc. Millennium Pharmaceuticals. 2021 February 16. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439293 | Patientenpopulation |
| 578 | NCT02541383 | Intergroupe Francophone du Myelome. 2021 January 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02541383 | Patientenpopulation |
| 579 | EUCTR2007-003783-22-DK | Janssen-Cilag International N.V. 2017 July 24. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22 | Patientenpopulation |
| 580 | EUCTR2011-005709-62-NL | Janssen-Cilag International N.V. 2017 July 3. WHO ICTRP: Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62 | Patientenpopulation |
| 581 | EUCTR2011-005692-16-NL | Janssen-Cilag International N.V. 2021 April 5. WHO ICTRP: Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16 | Patientenpopulation |
| 582 | EUCTR2016-001737-27-NL | Janssen-Cilag International N.V. 2019 February 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27 | Patientenpopulation |
| 583 | EUCTR2016-001205-16-NL | Janssen-Cilag International N.V. 2019 February 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16 | Patientenpopulation |
| 584 | EUCTR2016-001205-16-BE | Janssen-Cilag International N.V. 2021 April 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 | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| | | (precancerous form of blood cancer in the bone marrow). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16 | |
| 585 | EUCTR2017-000206-38-SE | Janssen-Cilag International N.V. 2021 April 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38 | Patientenpopulation |
| 586 | EUCTR2017-002611-34-BE | Janssen-Cilag International N.V. 2021 January 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34 | Patientenpopulation |
| 587 | EUCTR2018-001545-13-ES | Janssen-Cilag International N.V. 2019 January 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13 | Intervention |
| 588 | EUCTR2017-003377-34-FR | Janssen-Cilag International N.V. 2018 May 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34 | Patientenpopulation |
| 589 | EUCTR2017-003377-34-BE | Janssen-Cilag International N.V. 2018 November 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34 | Patientenpopulation |
| 590 | EUCTR2017-003377-34-DE | Janssen-Cilag International N.V. 2021 April 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34 | Patientenpopulation |
| 591 | NCT04775550 | Omar Nadeem. 2021 March 8. WHO ICTRP: DARA RVD For High Risk SMM. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04775550 | Patientenpopulation |
| 592 | NCT03143036 | Singapore National University Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03143036 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| 593 | NCT02955810 | Galway National University of Ireland, Ireland. 2020 December 12. WHO ICTRP: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02955810 | Patientenpopulation |
| 594 | NCT03180736 | European Myeloma Network. 2021 March 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03180736 | Patientenpopulation |
| 595 | NCT03710603 | European Myeloma Network. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 596 | EUCTR2018-002089-37-IT | EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2020 July 13. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37 | Patientenpopulation |
| 597 | NCT04166565 | European Myeloma Network. 2021 February 16. WHO ICTRP: Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04166565 | Intervention |
| 598 | NCT04131309 | European Myeloma Network. 2021 February 16. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131309 | Patientenpopulation |
| 599 | NCT03896737 | European Myeloma Network. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896737 | Patientenpopulation |
| 600 | EUCTR2018-002089-37-CZ | EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2019 December 16. WHO ICTRP. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37 | Patientenpopulation |
| 601 | EUCTR2019-000991-41-GR | Stichting European Myeloma Network. 2019 December 10. WHO ICTRP: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41 | Intervention |
| 602 | EUCTR2016-003328-22-NL | Janssen-Cilag International NV. 2021 January 5. WHO ICTRP: A Proof-of Concept Study to Separately Study Talacotuzumab or Daratumumab in Low-Risk Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22 | Patientenpopulation |
| 603 | EUCTR2016-003328-22-BE | Janssen-Cilag International NV. 2017 October 30. WHO ICTRP: A Proof-of Concept Study to Separately Study Talacotuzumab or Daratumumab in Low-Risk Intermediate-1 Risk Myelodysplastic | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| | | Syndromes (MDS) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22 | |
| 604 | EUCTR2016-002579-83-ES | Janssen-Cilag International NV. 2019 December 10. WHO ICTRP: A study of Daratumumab combined with Atezolizumab versus Atezolizumab in Previously Treated Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 | Patientenpopulation |
| 605 | EUCTR2019-001413-16-GB | Janssen-Cilag International NV. 2020 September 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16 | Patientenpopulation |
| 606 | EUCTR2019-000330-19-NL | Janssen-Cilag International NV. 2020 November 3. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19 | Patientenpopulation |
| 607 | EUCTR2019-000330-19-NL | Janssen-Cilag International NV. 2021 April 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19 | Patientenpopulation |
| 608 | EUCTR2019-000330-19-ES | Janssen-Cilag International NV. 2019 December 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19 | Patientenpopulation |
| 609 | NCT03792620 | Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03792620 | Patientenpopulation |
| 610 | NCT04124497 | Fondazione EMN Italy Onlus. 2021 January 18. WHO ICTRP: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04124497 | Patientenpopulation |
| 611 | NCT04251065 | Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2021 March 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04251065 | Patientenpopulation |
| 612 | NCT04915248 | Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2021 June 14. WHO ICTRP: Study to Evaluate Combined Treatment of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in PBL Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04915248 | Patientenpopulation |
| 613 | JPRN-JapicCTI-173732 | LTD. ONO PHARMACEUTICAL CO. 2021 April 20. WHO ICTRP: A phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| | | patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ONO-7057-07). https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173732 | |
| 614 | JPRN-JapicCTI-173732 | LTD. ONO PHARMACEUTICAL CO. 2021 May 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). https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173732 | Patientenpopulation |
| 615 | NCT03734198 | French Innovative Leukemia Organisation. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734198 | Patientenpopulation |
| 616 | NCT03734198 | French Innovative Leukemia Organisation. 2021 July 5. WHO ICTRP: 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 |
| 617 | EUCTR2019-004401-27-NO | Department of Hematology Oslo University Hospital. 2020 June 8. WHO ICTRP: 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 |
| 618 | EUCTR2019-004401-27-NO | Department of Hematology Oslo University Hospital. 2021 July 5. WHO ICTRP: 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 |
| 619 | NCT03836014 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836014 | Patientenpopulation |
| 620 | NCT04204980 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 December 12. WHO ICTRP: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204980 | Patientenpopulation |
| 621 | NCT04024384 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024384 | Patientenpopulation |
| 622 | EUCTR2017-000044-18-ES | Fundación PETHEMA. 2018 July 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18 | Intervention |
| 623 | EUCTR2017-002326-21-ES | Fundación PETHEMA. 2018 June 18. WHO ICTRP: Clinical Trial with selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|---------------------|
| | | daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21 | |
| 624 | NCT02807558 | Syros Pharmaceuticals. 2021 March 16. WHO ICTRP: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807558 | Patientenpopulation |
| 625 | NCT04814615 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian. 2021 April 12. WHO ICTRP: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04814615 | Patientenpopulation |
| 626 | NCT04782687 | US Oncology Research. 2021 April 12. WHO ICTRP: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782687 | Intervention |
| 627 | NCT02431208 | Hoffmann-La Roche. 2021 April 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02431208 | Patientenpopulation |
| 628 | NCT03068351 | Hoffmann-La Roche. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 629 | NCT04635189 | University of Rochester. 2021 February 1. WHO ICTRP: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04635189 | Intervention |
| 630 | NCT04635189 | University of Rochester. 2021 May 10. WHO ICTRP: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04635189 | Intervention |
| 631 | NCT04113018 | MD Saad Z. Usmani. 2021 April 19. WHO ICTRP: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04113018 | Intervention |
| 632 | NCT04361851 | MD Saad Z. Usmani. 2021 April 19. WHO ICTRP: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04361851 | Patientenpopulation |
| 633 | NCT04361851 | MD Saad Z. Usmani. 2021 June 28. WHO ICTRP: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04361851 | Patientenpopulation |
| 634 | NCT04230031 | MD Saad Z. Usmani. 2021 April 19. WHO ICTRP: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04230031 | Patientenpopulation |
| 635 | NCT04230031 | MD Saad Z. Usmani. 2021 June 21. WHO ICTRP: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04230031 | Patientenpopulation |
| 636 | EUCTR2016-001209-17-DE | Celgene International II Sàrl. 2021 April 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|---|---------------------|
| 637 | NCT04892446 | Gilead Sciences. 2021 June 28. WHO ICTRP: Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04892446 | Patientenpopulation |
| 638 | NCT03992170 | Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992170 | Patientenpopulation |
| 639 | NCT01592370 | Bristol-Myers Squibb. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 640 | NCT01592370 | Bristol-Myers Squibb. 2021 June 28. WHO ICTRP: 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 |
| 641 | NCT02060188 | Bristol-Myers Squibb. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188 | Patientenpopulation |
| 642 | NCT02488759 | Bristol-Myers Squibb. 2020 December 12. WHO ICTRP: 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 |
| 643 | NCT03098550 | Bristol-Myers Squibb. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098550 | Patientenpopulation |
| 644 | JPRN-jRCT2031200392 | Okubo Sumiko. 2021 March 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]. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200392 | Patientenpopulation |
| 645 | NCT04223661 | Attaya Suvannasankha. 2021 February 22. WHO ICTRP: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223661 | Studien-design |
| 646 | NCT04223661 | Attaya Suvannasankha. 2021 June 14. WHO ICTRP: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223661 | Studien-design |
| 647 | NCT04776018 | Takeda. 2021 April 19. WHO ICTRP: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04776018 | Patientenpopulation |
| 648 | NCT04776018 | Takeda. 2021 July 5. WHO ICTRP: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04776018 | Patientenpopulation |
| 649 | NCT04614636 | Fate Therapeutics. 2021 March 16. WHO ICTRP: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04614636 | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| 650 | NCT04136756 | Nektar Therapeutics. 2021 March 22. WHO ICTRP: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136756 | Patientenpopulation |
| 651 | NCT04136756 | Nektar Therapeutics. 2021 July 5. WHO ICTRP: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136756 | Patientenpopulation |
| 652 | ISRCTN81162400 | Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. 2021 July 5. WHO ICTRP: Plasma cell depletion for Graves' disease trial. http://isrctn.com/ISRCTN81162400 | Patientenpopulation |
| 653 | NCT04703621 | Ostfold Hospital Trust. 2021 April 19. WHO ICTRP: The DART Study-Daratumumab Treatment in ITP. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04703621 | Patientenpopulation |
| 654 | NCT04703621 | Ostfold Hospital Trust. 2021 April 26. WHO ICTRP: The DART Study-Daratumumab Treatment in ITP. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04703621 | Patientenpopulation |
| 655 | EUCTR2019-004683-22-NO | Ostfold Hospital Trust. 2020 October 19. WHO ICTRP: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22 | Patientenpopulation |
| 656 | NCT03841565 | Academic and Community Cancer Research United. 2021 April 19. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841565 | Patientenpopulation |
| 657 | NCT04756401 | Academic and Community Cancer Research United. 2021 February 22. WHO ICTRP: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756401 | Patientenpopulation |
| 658 | NCT04756401 | Academic and Community Cancer Research United. 2021 June 28. WHO ICTRP: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756401 | Patientenpopulation |
| 659 | NCT03942224 | Emory University. 2021 January 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03942224 | Patientenpopulation |
| 660 | NCT04352205 | Emory University. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04352205 | Patientenpopulation |
| 661 | NCT04352205 | Emory University. 2021 June 21. WHO ICTRP: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04352205 | Patientenpopulation |
| 662 | NCT03757221 | Caen University Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: Ixazomib-Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03757221 | Patientenpopulation |
| 663 | NCT02626481 | Lille University Hospital. 2021 April 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or | Patientenpopulation |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|---------------------|
| | | Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626481 | |
| 664 | NCT02816476 | Limoges University Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02816476 | Patientenpopulation |
| 665 | NCT03993912 | Lille University Hospital. 2020 December 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03993912 | Intervention |
| 666 | NCT03669445 | Toulouse University Hospital. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03669445 | Patientenpopulation |
| 667 | NCT03590652 | San Diego University of California. 2021 January 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03590652 | Patientenpopulation |
| 668 | NCT04407442 | San Francisco University of California. 2021 February 22. WHO ICTRP: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04407442 | Patientenpopulation |
| 669 | NCT04407442 | San Francisco University of California. 2021 June 7. WHO ICTRP: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04407442 | Patientenpopulation |
| 670 | NCT04925193 | Denver University of Colorado. 2021 June 21. WHO ICTRP: Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04925193 | Patientenpopulation |
| 671 | NCT03679624 | Weill Medical College of Cornell University. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03679624 | Patientenpopulation |
| 672 | NCT04302324 | Weill Medical College of Cornell University. 2021 April 12. WHO ICTRP: 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 |
| 673 | NCT04302324 | Weill Medical College of Cornell University. 2021 May 24. WHO ICTRP: 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 |
| 674 | NCT04270175 | Weill Medical College of Cornell University. 2021 February 1. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04270175 | Patientenpopulation |
| 675 | NCT04270175 | Weill Medical College of Cornell University. 2021 July 5. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously | Patientenpopulation |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|---------------------|
| | | Exposed to Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04270175 | |
| 676 | NCT04922723 | West Virginia University. 2021 July 5. WHO ICTRP: Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04922723 | Patientenpopulation |
| 677 | NCT03537599 | Sumithira Vasu. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03537599 | Patientenpopulation |
| 678 | EUCTR2014-005189-31-DK | Dept Hematology SLB Vejle. 2017 March 13. WHO ICTRP: "Monoclonal antibodies for treatment of bone marrow cancer. multiple myeloma". https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31 | Studientyp |
| 679 | NCT04088903 | Ronald Witteles. 2020 December 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088903 | Patientenpopulation |
| 680 | NCT04610320 | Ronald Witteles. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04610320 | Patientenpopulation |
| 681 | NCT03447808 | Jennifer Woyach. 2020 December 12. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447808 | Patientenpopulation |

Tabelle 4-123 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--------------------------|---|-----------------------|
| <i>Webseite des G-BA</i> | | |
| 1 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff 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 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 |
| 2 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Multiples Myelom, Monotherapie) - (Vorgangsnummer nicht vorhanden). Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 01.05.2017 Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/290/ | Verfahren eingestellt |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------|
| 3 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) - (Vorgangsnummer nicht vorhanden).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2021</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2021</p> <p>Beschlussfassung: Mitte Januar 2022</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/</p> | Patientenpopulation |
| 4 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) - (Vorgangsnummer nicht vorhanden).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2021</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2021</p> <p>Beschlussfassung: Mitte Januar 2022</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/</p> | Patientenpopulation |
| 5 | <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).</p> <p>Amgen GmbH 2021</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2021</p> <p>Beschlussfassung: 15.07.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/640/</p> | Patientenpopulation |
| 6 | <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 |
| 7 | <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> | Intervention |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| 8 | <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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017</p> <p>Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/</p> | Patientenpopulation |
| 9 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) - (Vorgangsnummer 2020-09-15-D-582).</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2020</p> <p>Beschlussfassung: 04.03.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/</p> | Patientenpopulation |
| 10 | <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).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/</p> | Patientenpopulation |
| 11 | <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 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019</p> <p>Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p> | Patientenpopulation |
| 12 | <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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017</p> <p>Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p> | Patientenpopulation |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| 13 | <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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017</p> <p>Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p> | Patientenpopulation |
| 14 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) - (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.03.2020</p> <p>Beschlussfassung: 20.08.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/</p> | Patientenpopulation |
| 15 | <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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2020</p> <p>Beschlussfassung: 01.04.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/595/</p> | Patientenpopulation |
| 16 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Amyloidose) - (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391).</p> <p>Alnylam Germany GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/389/</p> | Patientenpopulation |
| 17 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 5 %, Erstlinie) - (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2019</p> <p>Beschlussfassung: 20.06.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/</p> | Patientenpopulation |
| 18 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) - (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-561).</p> <p>Celgene GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2020</p> <p>Beschlussfassung: 21.01.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/</p> | Patientenpopulation |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| 19 | <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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2020</p> <p>Beschlussfassung: 18.02.2021</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/</p> | Patientenpopulation |
| 20 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) - (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018</p> <p>Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/</p> | Patientenpopulation |
| 21 | <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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2020</p> <p>Beschlussfassung: 03.12.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/</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</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017</p> <p>Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/</p> | Patientenpopulation |
| 23 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) - (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-512).</p> <p>Hexal AG 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.05.2020</p> <p>Beschlussfassung: 05.11.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/</p> | Patientenpopulation |
| 24 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) - (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/</p> | Patientenpopulation |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| 25 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) - (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p> | Patientenpopulation |
| 26 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) - (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019</p> <p>Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p> | Patientenpopulation |
| 27 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) - (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020</p> <p>Beschlussfassung: 17.09.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p> | Patientenpopulation |
| 28 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) - (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2020</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020</p> <p>Beschlussfassung: 17.09.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p> | Patientenpopulation |
| 29 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) - (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/</p> | Patientenpopulation |
| 30 | <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 |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| 31 | <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 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017</p> <p>Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/</p> | Patientenpopulation |
| 32 | <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 2019</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 |
| 33 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) - (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016</p> <p>Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p> | Patientenpopulation |
| 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 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2019</p> <p>Beschlussfassung: 04.07.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/</p> | Patientenpopulation |
| 35 | <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 2021-01-01-D-620).</p> <p>Eisai GmbH 2021</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 |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------|
| 36 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) - (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402).</p> <p>AstraZeneca GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 04.04.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/</p> | Patientenpopulation |
| 37 | <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 2020</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 |
| 38 | <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 2020</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 |
| 39 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) - (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017</p> <p>Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/</p> | Patientenpopulation |
| 40 | <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 GmbH & Co. KGaA 2020</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 |
| 41 | <p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie,</p> | Patientenpopulation |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------|
| | Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie) - (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629). Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020 Beginn des Verfahrens: 15.12.2020 Beschlussfassung: 03.06.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/ | |
| 42 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) - (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350). Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2018 Beginn des Verfahrens: 15.02.2018 Beschlussfassung: 02.08.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/349/ | Patientenpopulation |
| 43 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-518). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/ | Patientenpopulation |
| 44 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) - (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414). AbbVie Deutschland GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.12.2018 Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/ | Patientenpopulation |
| 45 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) - (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232). Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/238/ | Patientenpopulation |
| 46 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) - (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.12.2018 Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/ | Patientenpopulation |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| 47 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) - (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.07.2016 Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/ | Patientenpopulation |
| 48 | 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: 01.09.2022 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/ | 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 4-124 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 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Zielsetzung und Fragestellung: Das Hauptziel der Studie MAIA ist der Vergleich der Wirksamkeit von Daratumumab (D) in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) mit derjenigen von Rd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) geeignet sind.</p> <p>Hypothese: Die Zugabe von Daratumumab zu Rd verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit Rd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: ISS (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studiendesign: Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase III</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Amendment INT-1 (29.10.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> Klarstellung, dass bei Abbruch der Behandlung von Lenalidomid/Dexamethason im Rahmen des D-Rd-Arms der Studienteilnehmer weiterhin Dexamethason als Prämedikation erhält. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Ermöglichen einer Knochenmarkbiopsie oder Knochenmarkaspiration (oder beides) zur Bestätigung einer CR. • Ermöglichen, dass eine ≥ 24 Monate andauernde Behandlung basierend auf dem MRD Status gestoppt werden kann; als zusätzlicher Zeitpunkt werden 18 Monate für die Sammlung von frischem Aspirat und Vollblut nach bestätigter CR festgelegt, um den MRD-Status zu monitorieren. • Hinweis, dass beim Screening durchgeführtes Knochenmarkaspirat oder Knochenmarkbiopsie nur hinsichtlich der Morphologie und mittels Zytogenetik analysiert werden. • Erläuterung, dass für die morphologische Untersuchung qualitativ hochwertige Schichten erforderlich sind, um den Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark zu bestimmen. • Aufführen von Clarithromycin als nicht gestattete Therapie, da in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason potenzielle Anti-Multiple Myelom-Effekte auftreten können. • Ausschluss von Studienteilnehmern mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen (dadurch wird ein Einschluss von Studienteilnehmern mit kontrollierten Herzrhythmusstörungen ermöglicht). • Klarstellung, dass die Bestimmung der MRD-Negativitätsrate ein sekundäres Ziel und ein sekundärer Endpunkt ist. • Erhebung der PRO-Instrumente und des ECOG-Performance Status erfolgen in Übereinstimmung mit den Studienbesuchen. • Hinzunahme einer PRO-Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings, um die während der Studie durchgeführte PRO-Erhebung mit Baseline vergleichen zu können. • Erläuterung, dass alle PRO-Messungen über ein elektronisches Gerät (ePRO) erfasst werden sowie Klarstellung über die Art der Datenübertragung. • Klarstellung des Zeitplans zur Verabreichung von Daratumumab, insbesondere ab Zyklus 7 und danach erfolgt die Behandlung alle 4 Wochen anstatt monatlich. • Überarbeitung der Einschlusskriterien in Übereinstimmung mit den anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. • Anpassung der Berechnung der Kreatinin-Clearance in Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Kriterien für eine Dosisverzögerung in Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. • Erläuterung derjenigen Verfahren, die nicht zu größeren Operationen zählen. • Festlegung des Zeitpunkts der Lenalidomid-Gabe in Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. • Behebung der Rechtschreibfehler, wobei die Stichprobengröße gleichgeblieben ist, die Annahmen jedoch korrigiert wurden. • Da Dexamethason in der i.v.-Formulierung in einigen Ländern nicht verfügbar ist, ist die Gabe von Dexamethason auch p.o. möglich (nur wenn keine i.v.-Gabe möglich ist). • Anpassungen, um die Gabe der Medikation für die Studienteilnehmer praktischer zu gestalten. • Anpassungen, um Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab zu erlangen. <p>Amendment INT-2 (26.08.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des Risikos einer Daratumumab-Interferenz bei der Durchführung eines indirekten Antiglobulin-Tests (IAT), muss bei den Studienteilnehmern beim Screening zusätzlich zur Blutuntersuchung auch ein IAT durchgeführt werden. • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, um Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Phase 3-Studien mit Daratumumab und um Übereinstimmung zu den IMWG-Kriterien zu erlangen. • Klarstellung, dass das Besuchsfenster nicht für alle Studienbesuche vorgesehen ist, sondern nur für den Beginn eines Behandlungszyklus. • Klarstellung, dass bei Vorliegen eines vollständigen Thorax-CT keine zusätzliche Röntgenaufnahme des Thorax erforderlich ist. • Klarstellung des Zeitpunktes zur Entnahme der Probe an den Infusionstagen für die PK-Bestimmung von Daratumumab. • Klarstellung, dass die Messung der Vitalzeichen 2 Stunden nach dem Infusionsende nicht erforderlich sind. • Ermöglichen einer flexiblen Verabreichung der Prämedikation vor der Infusion, wenn diese oral verabreicht werden. • Aufhebung der Anforderung, dass eine Ausstattung zur Tracheostomie bei infusionsbedingten Reaktionen vorhanden sein muss. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Um der aktuellen Praxis Rechnung zu tragen, wurde der Abschnitt zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen aktualisiert; die Infusion wird bei Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion pausiert, nicht abgebrochen oder verlangsamt. • Eine FEV1-Messung ist für die Beurteilung des Asthmas nicht von Relevanz. • Aktualisierung des Protokolls, um Übereinstimmung der US-amerikanischen und europäischen Fachinformation von Revlimid[®] zu erlangen • Anleitung zum Umgang mit versäumter Lenalidomid-Dosis. • Erlangen sprachlicher Übereinstimmung mit anderen Phase 3-Studienprotokollen. • Änderungen gemäß der Anforderung der Irischen Regulierungsbehörde in Bezug auf die Neutropenie (in Übereinstimmung mit der US-amerikanischen und europäischen Fachinformation von Revlimid[®]). • Aktualisierung empfohlener Therapien, um tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, in Übereinstimmung mit IMWG-Kriterien, vorzubeugen. • Erläuterung des Gebrauchs von Bisphosphonaten nach Zyklus 1. • Modifikation der Dexamethason-Dosierung in beiden Behandlungsarmen und Anleitung zum Umgang mit fehlender Dosis. • Möglichkeit einer flexiblen Terminplanung. • Erläuterung der Anforderungen an die Knochenmarkuntersuchung. Die klinische Stadieneinteilung muss lokal erfolgen; es besteht keine Option, das zentral vorzunehmen. • Hinzufügen einer Beschreibung der Daratumumab-Interferenz mit den Ergebnissen des IAT. • Einfügen von Informationen auf Anforderung der irischen Regulierungsbehörde in Bezug auf den Verdacht auf unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen. • Aktualisierung des Anhangs 1 um Übereinstimmung mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen zu erlangen. • Ergänzung zur Verbesserung klinischer Arbeitsabläufe (logistische Zwecke). • Erläuterung der Krankheitsbestimmungen während der Screening-Phase. • Verschiedene Aktualisierungen zur Klarstellung. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Hydrocortison ist kein adäquater Ersatz für ein Glukokortikosteroid, da es ein kurz-wirkendes Kortikosteroid ist. Auf Anforderung der schwedischen Gesundheitsbehörde wurde Hydrocortison durch Betamethason für die Prämedikation mit Dexamethason ersetzt. <p>Amendment INT-3 (02.11.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Zeitpunkte für die Beurteilung der MRD-Negativität, die erforderlich sind, um mit den neu definierten IMWG-Kategorien übereinzustimmen. • Anpassung der Sekundärziele aus Gründen der Konsistenz mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen (Hinzunahme des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen als sekundärer Endpunkt, Hinzunahme des Endpunktes Beständigkeit der MRD-Negativität als explorativen Endpunkt). • Änderung der Kriterien für den Zeitpunkt der Empfängnisverhütung, der Samenspende, der Schwangerschaft und der Zeugung eines Kindes aus Gründen der Konsistenz mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen. • Erläuterung in Bezug auf die Verwendung von Dexamethason. • Erläuterungen innerhalb des Abschnitts Dosierung und Verabreichung. • Ergänzender Text zur Klarstellung des Zeitpunktes der Urinsammlung für die M-Proteinanalyse. • Anpassung des Textes zur Erläuterung der Bildgebung der lytischen Knochenläsionen. • Hinzufügen einer Liste der zu erwartenden Ereignisse in Übereinstimmung mit anderen Daratumumab-Studien. • Erläuterungen in Bezug auf die CRAB-Kriterien. <p>Amendment INT-4 (22.05.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzen der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) von Studienteilnehmer des D-Rd-Armes bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptabler Toxizitäten. Auf Basis der Daten der FIRST-Studie hat sich die Lenalidomid-Behandlung bis zur Krankheitsprogression als Standardtherapie etabliert, was auch in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Lenalidomid-ist. • Angesichts der erwarteten Verbesserung des Überlebens von Studienteilnehmern des Arm B (D-Rd), die im Rahmen dieses Protokoll-Amendments eine kontinuierliche Behandlung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) erhalten, ist das Studienende und die Follow-Up-Phase von 5 auf 7 Jahre verlängert, um wie ursprünglich geplant 330 Todesfälle zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Infusionsreaktionen treten bei der ersten Infusion auf. Da bei älteren Studienteilnehmern Antihistaminika Nebenwirkungen mit sich bringen, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer kontinuierlichen Prophylaxe mit Antihistaminika während der nachfolgenden Infusionen berücksichtigt werden. • Erläuterungen zur Steroid-Gabe. • Erläuterungen der zulässigen Behandlungen für Sekundärmalignome und daraus resultierende Anforderungen an das Follow-Up. • Aktualisierung der empfohlenen Vorgehensweise zur Dosisanpassung von Lenalidomid in Übereinstimmung mit der aktuellen Fachinformation, um einer Thrombozytopenie und Neutropenie entgegenzuwirken. • Erläuterung der Notwendigkeit der Prämedikation vor der Infusion. • Anpassung des Textes in Übereinstimmung mit Amendment INT-3, welches die Vollblutprobe zur Beurteilung des MRD-Status aufhebt. • Klarstellung der Anforderungen für das Erreichen des primären Endpunktes (PFS). • Klarstellung der Erhebungen MRU-Daten. <p>Amendment INT-5 (15.01.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Option für diejenigen Studienteilnehmer des Rd-Armes mit einer vom Sponsor bestätigten Krankheitsprogression, vom Sponsor bereitgestelltes Daratumumab zu erhalten (in jeder nachfolgenden Therapielinie) im Rahmen der Follow-Up-Phase, falls dieses vom Prüfarzt empfohlen wird. • Aktualisierung des Protokolls nach positiven Ergebnissen für die zweite Interimsanalyse (die zweite Interimsanalyse dient als primäre Analyse für PFS). • Verdeutlichung der Anforderung, bis zur bestätigten Krankheitsprogression zu warten, bevor mit der nachfolgenden Myelomtherapie begonnen wird. • Klärung der Rolle des IDMC bei der Datenüberprüfung nach der Interimsanalyse von PFS. • Erläuterungen zu den Untersuchungen zu Pharmakokinetik und Immunogenität von Daratumumab im D-Rd-Arm. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Erläuterungen zu den Besuchszeitpunkten, um einen einheitlichen Zeitpunkt der Erhebungen sowohl für den ECOG-PS als auch für die patientenberichteten Endpunkte zu gewährleisten, auch in Übereinstimmung mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen. • Hinzunahme zusätzlicher Zeitpunkte für die Monitorierung des MRD-Status, um die Beständigkeit des MRD-Status zu untersuchen. • Erläuterung der Besuchszeitpunkte zur quantitativen Erhebung der Immunglobuline. • Erweiterung des Zeitfensters für die Erhebungszeitpunkte zur Beurteilung der Hämatologie und der klinischen Chemie. • Ergänzung zusätzlichen Textes, um Zyklusverzögerungen im Rd-Arm einzuschließen. • Klarstellung, dass die Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason nach Ermessen des Prüfers wieder auf die nächst höheren Dosierungsstufen erhöht werden kann. • Klarstellung, dass die Erhebung des ECOG-PS und der patientenberichteten Endpunkte (PRO), die in Woche 8 und Woche 16 nach Eintreten der Krankheitsprogression durchgeführt werden, in Bezug zu dem Zeitpunkt der im Labor bestätigten Krankheitsprogression terminiert werden sollen. • Für Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen (PR) oder einer Krankheitsprogression (PD) nicht relevanter Text wurde entfernt. • Ersatz der Zeitangabe „1-3 Wochen später“ durch „mindestens 1 Tag später“, da in dringenden Fällen eine erneute Untersuchung erforderlich sein kann. So wird auch deutlich, dass der Test nicht am selben Tag wie der initiale Test durchgeführt werden kann. • Klarstellung der Definition für Studienende. • Anpassung des Textes an die gegenwärtige Protokollvorlage. <p>Amendment INT-6 (12.06.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung bzw. Anpassung des Textes in Bezug auf die Identifizierung der HBV-Reaktivierung, dessen Testung und die Behandlung von Studienteilnehmern mit einem Risiko für eine HBV-Reaktivierung. • Klärung der Art der Patientenüberwachung nach Behandlungsende. • Bereitstellung eines Zeitfensters für die halbjährliche Erfassung der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Behandlungsergebnisse des ECOG-Status und der patientenberichteten Endpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Anleitung bei Behandlungsverzögerung. • Ergänzung zusätzlicher Informationen zur Bereitstellung von Daratumumab durch den Sponsor für Studienteilnehmer des Rd-Armes, die eine nachfolgende Therapielinie erhalten. • Bestimmung des Zeitpunkts, wenn die Krankheitsbewertung auf lokale Labors übertragen wird. <p>Amendment INT-7 (17.01.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Auswertungen, die nach der Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens Analyse durchgeführt wurden. • Änderung der Liste der zu erwartenden Ereignisse, um alle Ereignisse zu streichen, bei denen es sich um bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Daratumumab handelt. Klarstellung, dass nach der Entblindung der aggregierten Sicherheitsdaten durch das Studienteam des Sponsors keine Überprüfung der erwarteten Ereignisse durch einen unabhängigen Sicherheitsausschuss (Safety Assessment Committee, SAC) erforderlich ist. Zusätzliche Klärung der Zuständigkeiten für die Meldung von erwarteten Ereignissen an die Gesundheitsbehörden und IRBs/IECs. Änderung des Komiteenamens, um mit den Unternehmensverfahren übereinzustimmen. • Weitere Klärung der Maßnahmen zur Minderung des Risikos der Fetotoxizität in Verbindung mit Lenalidomid. <p>Amendment INT-8 (03.04.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlaubnis, dass Patienten, die derzeit Daratumumab i.v. erhalten, nach Ermessen des Prüfarztes die Möglichkeit bekommen, auf Daratumumab s.c. umzusteigen. • Definition von Infusionsreaktionen als systemische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Daratumumab, unabhängig von der Administrationsroute. • Ergänzung der Beschreibung von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle und dem Umgang mit solchen Ereignissen. • Erläuterung in Bezug auf die Formulierung von Daratumumab s.c mit rHuPH20 und Sorbitol (Ergänzung der Immunogenitätssammlung für Patienten, die mit Daratumumab s.c behandelt werden; keine Erlaubnis auf Dratumumab s.c. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-----------------------|--|
| | | <p>umzusteigen für Patienten mit bekannten Allergien/Unverträglichkeiten gegen Sorbitol).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Anforderungen an die Immunogenitätsprobennahme bei Patienten, die Daratumumab IV erhalten, geändert, um die Belastung für Patienten und Prüfzentren zu reduzieren (Daratumumab i.v. hat sich bei Patienten mit multiplem Myelom als sicher und wirksam erwiesen). • Änderungen zur Verbesserung der Klarheit, die mit der Sprache des Daratumumab-Programms übereinstimmen. • Klarstellung der Entnahme von Laborproben. • Physikalische Beschreibung und Hinweise zu Verpackung, Kennzeichnung, Zubereitung, Handhabung und Lagerung von Daratumumab s.c. • Erlaubnis von Flexibilität der Standorte beim Angebot virtueller Besuche aufgrund der COVID-19-Pandemie <p>Amendment INT-9 (20.07.2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung des Zeitpunkts für den endgültigen CSR, den Übergang zur Langzeitüberlebenskontrolle und die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens. • Klarstellung der Vorgehensweisen nach der endgültigen CSR-Analyse bis zur endgültigen Analyse des Gesamtüberlebens. • Änderung und Klarstellung der Definition des Studienendes (entspricht nicht finaler Analyse des Gesamtüberlebens) sowie Aktualisierung des Textes zur Anpassung an diese Definition • Klärung des Zugangs zu Daratumumab nach der endgültigen Analyse des Gesamtüberlebens bis zum Ende der Studie für diejenigen Probanden, die von der Studienbehandlung profitieren • Klärung von Studienbeurteilungen und Anforderungen an die Datenberichterstattung in Bezug auf den endgültigen Cut-off der Analyse des Gesamtüberlebens bis zum Ende der Studie. • Klarstellung zulässiger/unzulässiger Impfungen. • Übernahme der Änderungen aus den länderspezifischen Änderungen Frankreichs und des Vereinigten Königreichs in Amendment INT-9 • Klarstellung der Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. |
| 4 | Probanden / Patienten | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit, in der die Studie durchgeführt wird). 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die CRAB-Kriterien (erhöhtes Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenanomalien) erfüllt, monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Vorliegen eines durch eine Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und Vorliegen einer messbaren Erkrankung. Die durch ein Zentrallabor erhobene messbare Erkrankung ist definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. IgG-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden b. IgA-, IgM-, IgD-, IgE-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden c. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der freien Leichtketten kappa / lambda im Serum) 3. Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen infolge <ol style="list-style-type: none"> a. Alter ≥ 65 Jahre oder b. Alter < 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutsamen Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation haben (Überprüfung und Genehmigung der Studienteilnehmer < 65 Jahre durch den Sponsor vor Randomisierung erforderlich) 4. ECOG-PS 0, 1 oder 2 5. Die klinischen Laborwerte des Studienteilnehmers müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screening-Phase erhobenen Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. Hb-Wert $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; die vorherige Gabe von Bluttransfusionen oder rekombinant humanem Erythropoetin ist zulässig) b. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Gabe von GCSF ist zulässig) c. Thrombozyten $\geq 70 \times 10^9/l$ für Studienteilnehmer, bei denen $< 50\%$ der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind, anderenfalls |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Thrombozyten $>50 \times 10^9/l$ (Transfusionen sind nicht zulässig, um diese minimale Thrombozytenzahl zu erreichen)</p> <p>d. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$</p> <p>e. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$</p> <p>f. Gesamtbilirubin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Studienteilnehmer mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$)</p> <p>g. Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel. Für Studienteilnehmer mit Über- oder Untergewicht, kann die Kreatinin-Clearance aus der Sammlung des 24-Stunden-Urins gemessen und berechnet werden. Für Studienteilnehmer mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min muss die Dosis von Lenalidomid gemäß Protokoll angepasst werden.</p> <p>h. Korrigiertes Serum-Calcium ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l)</p> <p>6. Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte den örtlichen Vorschriften für die Anwendung von Verhütungsmethoden von Studienteilnehmern, die an klinischen Studien teilnehmen, entsprechen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Kontrazeption gemäß den Vorgaben zu verwenden. Die Empfängnisverhütung muss 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation beginnen und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab fortgesetzt werden. Eine zuverlässige Empfängnisverhütung ist auch dann indiziert, wenn in der Vergangenheit Unfruchtbarkeit aufgetreten ist, es sei denn, es liegt eine Hysterektomie oder eine bilaterale Oophorektomie vor.</p> <p>7. Männer mit heterosexuellem Geschlechtsverkehr mit Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, ein Latex- oder synthetisches Kondom zu verwenden, auch wenn eine erfolgreiche Vasektomie durchgeführt wurde. Während der Studie und bis 4 Wochen nach der letzten Dosis von Lenalidomid und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab ist eine Samenspende untersagt.</p> <p>8. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase zwei negative Schwangerschaftstests vorweisen, den ersten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>10-14 Tage vor der ersten Dosis und den zweiten innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis.</p> <p>9. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung von jedem Studienteilnehmer (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass der Studienteilnehmer den Zweck und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Der Studienteilnehmer muss weiterhin bereit und in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen zu halten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienteilnehmer mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit von M-Protein <3 g/dl, Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz in Folge des M-Proteins, bei Vorliegen eines Anteils Plasmazellen im Knochenmark von ≤10 % (falls bestimmt) (84). Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Endorganschäden (84, 85). 2. Studienteilnehmer mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Zuständen, in denen bei fehlender klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist. 3. Studienteilnehmer mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung des Multiplen Myeloms; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung. 4. Maligne Vorerkrankungen (außer Multiples Myelom) innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix, oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 5 Jahre haben. 5. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 6. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. 7. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms. 8. Eine der folgenden Beschwerden: <ol style="list-style-type: none"> a. Bekannte COPD mit einem FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes (Ein FEV1-Test ist für Studienteilnehmer erforderlich, bei denen eine COPD vermutet wird; Studienteilnehmer mit FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden) b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Studienteilnehmer mit kontrolliertem, intermittierendem Asthma oder kontrolliertem, milden und persistierendem Asthma können in die Studie eingeschlossen werden). 9. Studienteilnehmer mit seropositivem HIV-Test, positivem Test für Hepatitis B oder Hepatitis C. 10. Studienteilnehmer mit gleichzeitig auftretenden medizinischen oder psychischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierte Diabetes, akute, diffus infiltrative Lungenerkrankungen), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen. 11. Studienteilnehmer mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor der Randomisierung oder instabile oder unkontrollierte Erkrankung / Störung, die mit der Herzfunktion in Zusammenhang steht oder diese beeinflusst (z. B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV). b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen (NCI CTCAE Version 4 Grad ≥ 3) oder klinisch bedeutsame EKG-Anomalien. c. 12-Kanal-EKG bei Screening, das ein mit der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTcF) >470 ms zu Baseline zeigt. 12. Studienteilnehmer mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Kortikosteroiden, monoklonalen Antikörpern oder Humanproteinen, Lenalidomid oder deren Hilfsstoffe (vgl. die jeweiligen Fachinformationen oder die Investigator's Brochure) oder bekannte Empfindlichkeit |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten.</p> <p>13. Studienteilnehmer mit einer Plasmazell-Leukämie (gemäß WHO-Kriterien: ≥ 20 % Zellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazell-Zahl von $\geq 2 \times 10^9/l$) oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen).</p> <p>14. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Studienteilnehmers, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Der Studienteilnehmer ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. Studienteilnehmer, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen, sind ebenfalls auszuschließen.</p> <p>15. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis von Lenalidomid oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis von Daratumumab eine Schwangerschaft planen. Oder Männer, die während der Studie oder innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis von Lenalidomid oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis von Daratumumab planen ein Kind zu zeugen.</p> <p>16. Studienteilnehmer, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Studienteilnehmer, die einen Eingriff während der Studienteilnahme planen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff</p> <p>17. Studienteilnehmer, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfprodukt (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Medizinprodukt zur Prüfung verwendet haben oder Studienteilnehmer, die derzeit in einer interventionellen Prüfstudie eingeschlossen sind</p> <p>18. Studienteilnehmer, für die Kontraindikationen hinsichtlich einer erforderlichen Prophylaxe für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien bestehen.</p> <p>19. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Prüfarztleiter: Thierry Facon, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, Frankreich</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Australien (9), Belgien (3), Dänemark (3), Deutschland (14), Frankreich (45), Großbritannien (14), Irland (2), Israel (4), Italien (4), Kanada (8), Niederlande (3), Österreich (4), Schweden (7), USA (56)</p> |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben.</p> <p>D-Rd-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1 + <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min + <u>Dexamethason:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p> <p><i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophen (Paracetamol): 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin) 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent mit Ausnahme von Promethazin i.v.) ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion; hat der Studienteilnehmer bis Zyklus 6 keine |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>Infusionsreaktion entwickelt und ist er intolerant gegenüber Antihistaminika, so sind Modifikationen nach Ermessen des Prüfarztes möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 40 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. bis zu ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Für Studienteilnehmer >75 Jahre oder mit einem BMI <18,5 können 20 mg Dexamethason verabreicht werden. Dexamethason kann durch ein gleichwertiges mittel-wirkendes oder lang-wirkendes Kortikosteroid substituiert werden. An denjenigen Tagen, an denen die Studienteilnehmer die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, wird Dexamethason nicht zu Hause eingenommen. Wenn die wöchentliche Dexamethason-Dosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studie auf unter 10 mg reduziert werden musste, sollten mindestens 10 mg Dexamethason i.v. vor der Daratumumab-Infusion verabreicht werden. <p>Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i></p> <p>Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit mildem Asthma oder mit COPD mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide \pm lang-wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol \pm zu inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD) <p>Rd-Arm:</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min +</p> |
|--|--|---|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p><i>Dexamethason:</i> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p> <p>Follow-Up-Phase: Vor Eintritt der Krankheitsprogression: Evaluation der Erkrankung Nach Eintritt der Krankheitsprogression: Erfassung von PFS2, der nachfolgenden Myelomtherapie der Sekundärmalignome, des Gesamtüberlebens (alle 16 Wochen)</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression • Anteil der Studienteilnehmer mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) • Anteil der Studienteilnehmer mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität) • PFS2 • Gesamtüberleben • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Anteil der Studienteilnehmer mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) • Gesamtansprechrates ORR (Overall Response Rate) (Anteil der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen (partial response, PR) oder besser) • Anteil der Studienteilnehmer mit sehr gutem partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Rd in Hochrisikogruppen • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit Rd • Pharmakokinetik von Daratumumab in Kombination mit Rd • Immunogenität von Daratumumab <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6: Tag 1, 15 • Zyklus 7+: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Serum Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1 • Zyklus 3-6: Tag 1 • Zyklus 7+: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Daratumumab-Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 6: Tag 1 • Zyklus 12: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Infusion <p>Daratumumab-Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Infusion <p>Vollblut (Biomarker-Erhebung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>Prozeduren: Größe, Demographie, Krankheitsgeschichte, PFT, Blutgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung <p>Röntgen-Thorax:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung <p>Indirekter Antiglobulin-Test</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Vor der Dosis in Zyklus 1 Tag 1 <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1 • Zyklus 3-6: Tag 1 • Zyklus 7+: Tag 1 <p>Vitalzeichen (Blutdruck, Temperatur, Puls):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6: Tag 1, 15 • Zyklus 7+: Tag 1 <p>Messung in sitzender Position</p> <p>Daratumumab-Infusion in Zyklus 1, Tag 1: direkt vor dem Beginn der Daratumumab-Infusion, 0,5, 1, 1,5, 2 und 3,5 Stunden nach dem Beginn der Daratumumab-Infusion, am Ende der Daratumumab-Infusion, 0,5 und 1 Stunde nach der Daratumumab-Infusion</p> <p>Bei allen anderen Daratumumab-Infusionen: direkt vor dem Beginn und am Ende der Daratumumab-Infusion</p> <p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Jahr 1: Zyklus 3, 6, 9, 12: Tag 1 • Jahr 2+: alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression • Woche 8 und Woche 16 nach Krankheitsprogression <p>12-Kanal-EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 3, 6: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>Körperliche Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Serum-Protein-Elektrophorese, Urin-Protein-Elektrophorese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Die ersten 2 Jahre und danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Calcium, Albumin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Ab Zyklus 1 jeden Zyklus in den ersten 2 Jahren, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>β2-Mikroglobulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung <p>Knochenmarkaspirat/-biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zur Bestätigung von sCR/CR, zur Erhebung des MRD-Status und zur Bewertung der Krankheitsprogression <p>Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Alle 16 Wochen • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Erhebung lytischer Knochenläsionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: wenn möglich alle 4 Wochen bei der körperlichen Untersuchung, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch <p>PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Jahr 1: Zyklus 3, 6, 9, 12: Tag 1 • Jahr 2+: alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Woche 8 und Woche 16 nach Krankheitsprogression <p>Fortlaufende Erhebungen:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation <p>Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation <p>Erhebungen in der Follow-Up-Phase:</p> <p>Gesamtüberleben, PFS2, Sekundärmalignome, nachfolgende Myelomtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Im Rahmen des Protokoll-Amendment INT-3 werden der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen als sekundärer Endpunkt und der Endpunkt Beständigkeit der MRD-Negativität als explorativer Endpunkt hinzugefügt. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS für den Rd-Arm von etwa 24 Monaten.</p> <p>Es wird angenommen, dass die Zugabe von Daratumumab das Risiko für die Krankheitsprogression oder für den Tod um 25 % reduzieren kann. Das entspricht einem Hazard Ratio (D-Rd vs. Rd) von 0,75.</p> <p>Um dieses Hazard Ratio bei einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ zu erreichen, sind 390 PFS-Ereignisse erforderlich. Bei einer Rekrutierungsphase von 21 Monaten, einer Follow-Up-Phase von 24 Monaten und einer jährlichen Abbruch-Rate von 5 % beträgt die Stichprobe für diese Studie 730 (365 / Studienarm) Studienteilnehmer.</p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird fortgesetzt bis 330 Todesfälle eingetreten sind oder bis 7 Jahre nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ kann so eine Reduktion des Todesrisikos um 27 % (Hazard Ratio</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | 0,73) detektiert werden, wenn zum Ende der Studie 330 Todesfälle beobachtet werden. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Es sind 2 Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die erste Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit zu bewerten. Sie erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 8 Wochen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben.</p> <p>Die zweite Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit und die Wirksamkeit zu bewerten. Sie erfolgt nach 234 PFS-Ereignissen, was 60 % der insgesamt geplanten 390 PFS-Ereignisse entspricht.</p> <p>Da die Überlegenheit von DRd gegenüber Rd allein in Bezug auf das PFS in der zweiten Zwischenanalyse festgestellt wurde, dient die PFS-Zwischenanalyse als primäre PFS-Analyse.</p> <p>Die erste Interimsanalyse des Gesamtüberlebens wurde bei der PFS-Interimsanalyse durchgeführt.</p> <p>Die zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens wird durchgeführt, wenn 273 Todesfälle aufgetreten sind, was 105 % der ursprünglich für die primäre PFS-Analyse erwarteten 260 Todesfälle entspricht.</p> <p>Alle vor diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten werden in jede der jeweiligen Analysen einbezogen.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <p>Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt.</p> <p>Es findet eine Stratifizierung statt nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III) • Region (Nordamerika vs. andere) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) |
| 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> | Es wird das IWRS verwendet, das für jeden an der Studie teilnehmenden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. |
| 11 | Verblindung | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet</p> <p>Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.</p> <p>Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht aus 2 Ärzten und 1 Statistiker, die nicht anderweitig an der Studie beteiligt sind.</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>Alle statistischen Hypothesentests und die 95 %-KI werden 2-seitig durchgeführt.</p> <p>Primärer Endpunkt: PFS: Die Primärhypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Das exakte Signifikanzniveau zur 2. Interimsanalyse wird über die Anzahl der beobachteten Ereignisse mittels der α-spending-Funktion von O'Brien-Fleming ermittelt. Unter der Annahme, dass zur 2. Interimsanalyse 234 PFS-Ereignisse vorliegen, beträgt das zu verwendende α für die Interimsanalyse $\alpha=0,0076$ (2-seitig) und für die primäre PFS-Analyse $\alpha=0,0476$ (2-seitig, 390 PFS-Ereignisse). Wenn der beobachtete 2-seitige p-Wert kleiner als der mittels der O'Brien-Fleming-Funktion angegebene p-Wert ist, ist die Überlegenheit von D-Rd im Vergleich zu Rd in Bezug auf das PFS belegt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Wenn der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte sequenziell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (86):</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Anteil der Patienten mit CR oder besser ii. Anteil der Patienten mit VGPR oder besser iii. Anteil der Patienten mit MRD-Negativität iv. Gesamtansprechrage v. Gesamtüberleben. <p>Die sekundären Endpunkte werden bei der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse getestet. Die primäre PFS-Analyse wird nicht durchgeführt, wenn das Ergebnis für PFS bereits zu der 2. Interimsanalyse positiv ist.</p> <p>Das Signifikanzniveau der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse wird spezifisch für jeden Endpunkt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage, Anteil VGPR oder besser, Anteil CR oder besser, Anteil MRD-Negativität: Es wird erwartet, dass der Anteil an Informationen zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse 80 % beträgt. Die α-spending-Funktion von O'Brien-Fleming, implementiert durch die Lan-DeMets-Methode liefert für den Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse $\alpha=0,0244$ (2-seitig) und für den Zeitpunkt der primären PFS-Analyse $\alpha=0,0428$ (2-seitig) • Gesamtüberleben: Für das Gesamtüberleben wird eine lineare α-spending-Funktion herangezogen, um das α für die 3 Zeitpunkte 2. Interimsanalyse, primäre PFS-Analyse und finale Analyse des |
|-----|---|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Gesamtüberlebens zu bestimmen. Das α beträgt für die erste Auswertung des Gesamtüberlebens $\alpha=0,0001$, für die anderen Zeitpunkte wird das α in einer linearen α-spending-Funktion ermittelt. Wenn z. B. zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung des Gesamtüberlebens 59 % der anvisierten Ereignisse für das Gesamtüberleben eingetreten sind, beträgt das $\alpha=0,0295$.</p> <p>Wenn die Nullhypothese für einen dieser Endpunkte bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, werden alle oben aufgeführten Endpunkte nicht bis zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. primäre PFS-Analyse) getestet. Wenn die Nullhypothese für einen Endpunkt bei der 2. Interimsanalyse zurückgewiesen wird, wird sie weiterhin zurückgewiesen und zu keinem späteren Zeitpunkt erneut getestet.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des PFS für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane PFS mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe darstellt. <p>Der primäre Vergleich der Verteilung des Gesamt-PFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert des stratifizierten Log-rank-Tests wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Nordamerika vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).</p> <p>Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-PFS-Raten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer werden für die folgenden Kategorien für jede Behandlungsgruppe dargestellt: sCR, CR, sCR+CR, VGPR, sCR+CR+VGPR, PR, sCR+CR+VGPR+PR |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>(=ORR), SD, PD, n. a. Das zugehörige exakte 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Bestimmung der Kategorien erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird angewendet, um den Behandlungsunterschied in der Gesamtansprechrage, dem Anteil an VGPR oder besser, dem Anteil an CR oder besser und dem Anteil an sCR zu testen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Nordamerika vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrage • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrage • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR und besser (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrage • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität (ITT-Population): Der Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Das korrespondierende exakte 95 %-KI wird berichtet. Zur Schätzung, ob die MRD-Negativitätsrate zwischen den zwei Behandlungsgruppen gleich ist, wird Fisher's exact Test für jeden Schwellenwert (10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}) verwendet. • Gesamtüberleben (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Weiterhin werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-Gesamtüberlebensraten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Todesfällen bei der 2. Interimsanalyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-rank-Tests verglichen. Es wird der p-Wert des unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und das korrespondierende 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet.</p> <p>Wenn die Nullhypothese für das Gesamtüberleben bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, wird für das Gesamtüberleben bei der primären PFS-Analyse (360 PFS-Ereignisse) das α durch eine lineare α-spending-Funktion basierend auf der Anzahl der beobachteten Todesfälle zu diesem Zeitpunkt bestimmt ($\alpha=0,05 \cdot \text{Anzahl beobachteter Todesfälle} / \text{Anzahl der geplanten Todesfälle}$ (330 bei der finalen Analyse des Gesamtüberlebens))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression (ITT-Population): siehe PFS • PFS2 (ITT-Population): siehe PFS • Zeit bis zum Ansprechen: Für Studienteilnehmer mit einem bestätigten Ansprechen werden deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, SD, Median und Spannweite) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zum ersten Ansprechen, die Zeit bis VGPR oder besser und die Zeit bis CR oder besser zusammenzufassen. • Dauer des Ansprechens: Es ist kein formaler statistischer Vergleich der Dauer des Ansprechens zwischen den beiden Behandlungsarmen geplant. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf den Ergebnissen von Studienteilnehmern, die ein bestätigtes Ansprechen vom Ausmaß PR oder besser erreicht haben. Die mediane Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI werden nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt. • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird angewendet, um die Verteilung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie abzuschätzen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>werden tabellarisch dargestellt. Zusätzlich wird eine Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aufgetragen. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI werden durch ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable erhalten. Für den Vergleich der Behandlungen wird ein stratifizierter Log-rank-Test durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>Funktionsstatus und Wohlbefinden (ITT-Population): Es werden die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L verwendet. Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des jeweiligen Instruments basierend auf der erwarteten Anzahl ermittelt. Die Änderung zum Baseline-Wert wird für jede Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt deskriptiv beschrieben. Es wird ein verteilungsbasiertes Verfahren verwendet, um die Verbesserung / Verschlechterung in Punkten zu definieren, d. h. die Hälfte der Standardabweichung des aus beiden Behandlungsgruppen kombinierten Mittelwertes vom Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verbesserung wird unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio für D-Rd im Vergleich zu Rd und das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell berechnet. Ein Mixed-Effects-Modell mit wiederholter Messungs-Analyse wird durchgeführt, um die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Zeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. In die Analyse einbezogen werden Studienteilnehmer, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegen. Die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wird in ein Mixed-Effects-Modell eingegeben, das Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit in Wochen, die Behandlung-Zeit-Interaktion und die Stratifizierungsfaktoren als Fixed-Effects betrachtet. Ein Liniendiagramm des LS Mittelwerts zum Auswertungszeitpunkt über die Zeit mit Standardfehler wird für jede Behandlungsgruppe angezeigt.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen</p> |

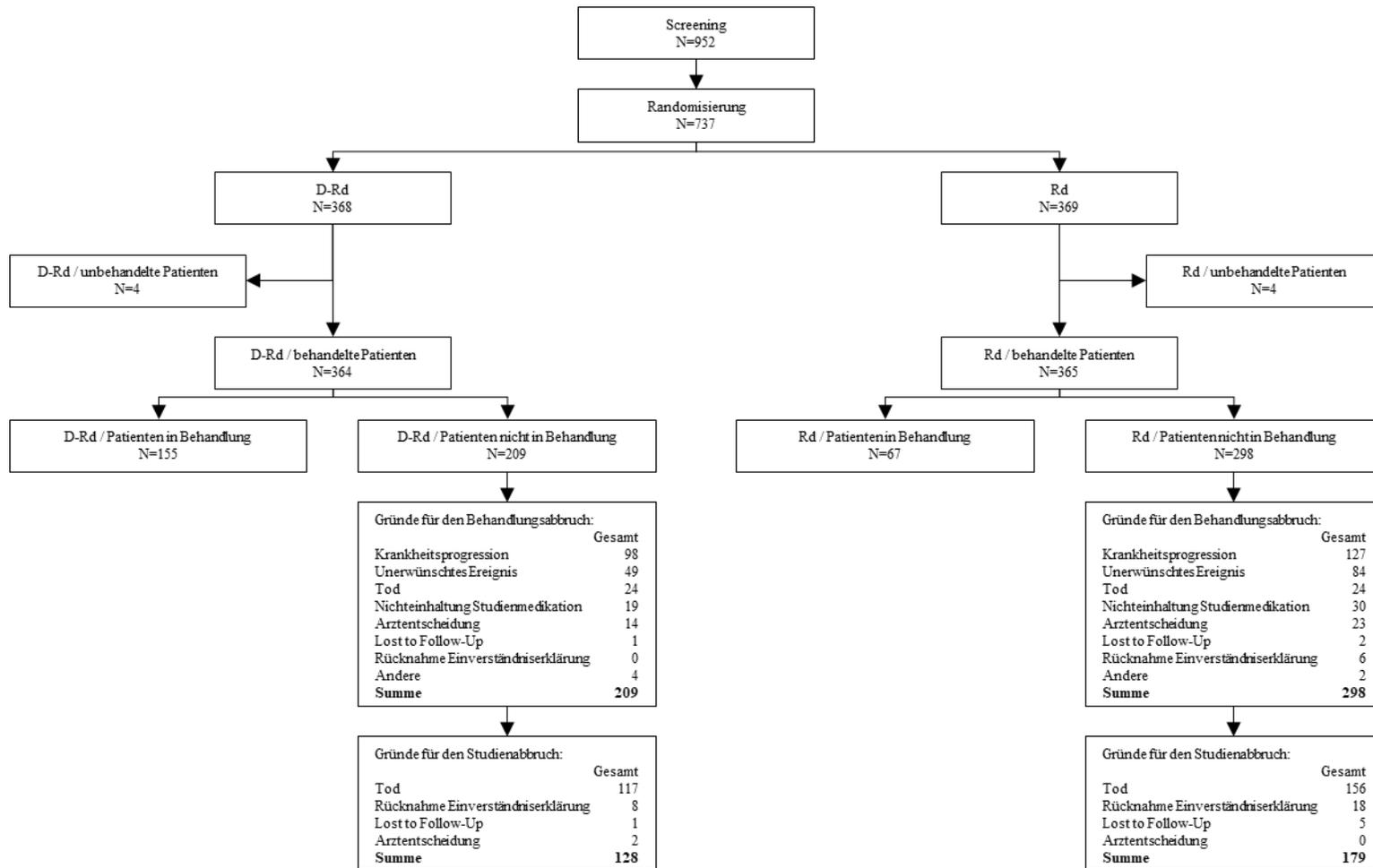
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | hämatologischen und chemischen Labortests. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Rasse: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: >60 ml/min, ≤60 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Nordamerika, andere • ISS: I, II, III • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko • ECOG-Performance Status: 0, 1, ≥2 <p>Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Rasse: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: <30 ml/min, 30 bis <60 ml/min, 60 bis <90 ml/min, ≥90 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Nordamerika, andere |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>3. Datenschnitt (19.02.2021)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: D-Rd: n=364 Rd: n=365</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>3. Datenschnitt (19.02.2021)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-------------------------|---|
| | | <p>b) Nicht behandelt wurden: D-Rd: n=4 Rd: n=4</p> <p>c) Abbruch der Behandlung: D-Rd: n=209 Rd: n=298</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-Rd: n=98 Rd: n=127</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-Rd: n=49 Rd: n=84</p> <p>1. Unerwünschtes Ereignis – COVID-19: D-Rd: n=1 Rd: n=0</p> <p>iii. Tod: D-Rd: n=24 Rd: n=24</p> <p>1. Tod – COVID-19: D-Rd: n=1 Rd: n=0</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-Rd: n=19 Rd: n=30</p> <p>v. Arztentscheidung: D-Rd: n=14 Rd: n=23</p> <p>vi. Nicht verfügbar für Nachbeobachtung (lost-to-Follow-Up): D-Rd: n=1 Rd: n=2</p> <p>vii. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-Rd: n=0 Rd: n=6</p> <p>viii. Andere: D-Rd: n=4 Rd: n=2</p> <p>1. Andere – COVID-19: D-Rd: n=1 Rd: n=0</p> |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|--|--|
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Studienaufnahme: 10.03.2015 (erster randomisierter Patient)</p> <p>1. Interimsanalyse: nachdem 100 Studienteilnehmer über 8 Wochen behandelt worden sind oder die Studie verlassen haben</p> <p>1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 24.09.2018</p> <p>2. Datenschnitt (9 Monate nach dem 1. Datenschnitt): 10.06.2019</p> <p>3. Datenschnitt (2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben): 19.02.2021</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 3. Datenschnitt:</p> <p>Gesamtüberleben (ITT-Population):</p> <p>D-Rd-Arm: 56,608 Monate</p> <p>Rd-Arm: 55,918 Monate</p> <p>Gesamt: 56,181 Monate</p> <p>PRO-Endpunkte EQ-5D (ITT-Population):</p> <p>D-Rd-Arm: 43,778 Monate</p> <p>Rd-Arm: 22,768 Monate</p> <p>Gesamt: 32,936 Monate</p> <p>PRO-Endpunkte EORTC (ITT-Population):</p> <p>D-Rd-Arm: 44,649 Monate</p> <p>Rd-Arm: 22,834 Monate</p> <p>Gesamt: 33,380 Monate</p> <p>Sicherheitsendpunkte (Safety-Population):</p> <p>D-Rd-Arm: 48,493 Monate</p> <p>Rd-Arm: 23,524 Monate</p> <p>Gesamt: 33,643 Monate</p> |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie laufend (Rekrutierung beendet) |
| <p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D: Daratumumab; dl: Deziliter; d. h.: das heißt; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); Hb: Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IAT: indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test); IB: Investigator's Brochure; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MRD: Minimale</p> | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); p.o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vgl.: vergleiche; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); z. B.: zum Beispiel.</p> |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Patienten in der Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Abbildung 4-222: Flowchart zur Studie MAIA (3. Datenschnitt: 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben 19.02.2021; Safety-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: MAIA (54767414MMY3008)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Studienprotokoll 54767414MMY3008 (76) | A |
| Statistischer Analyseplan 54767414MMY3008 (83) | B |
| Studienbericht 54767414MMY3008 (1. Datenschnitt: 24.09.2018) (5) Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008 (2. Datenschnitt: 10.06.2019) (74) Studienbericht 54767414MMY3008 (3. Datenschnitt: 19.02.2021) (75) | C |
| clinicaltrials.gov (63) WHO ICTRP (64-68) EU-CTR (69) | D |
| Facon et al. (59) Perrot et al. (60) Bahlis et al. (61) Kumar et al. (62) | E |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

In der Studie MAIA wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen

individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

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

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie

MAIA für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

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

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie MAIA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist in der Studie MAIA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

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

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, EBei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-

23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den

Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, EBei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

In den Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (52) liegen Auswertungen in der ITT-Population vor, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie MAIA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. In den Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (52) liegen Auswertungen in der ITT-Population vor, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie MAIA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum ersten Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum ersten Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,4 % ((369-301)/369). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie MAIA nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (21-23) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,4 % ((369-301)/369). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie MAIA nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MAIA aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MAIA daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen

Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch angesehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie MAIA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

In der ITT-Population ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 312 Studienteilnehmer (84,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 3. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EQ-5D VAS (D-Rd: 43,778 Monate, Rd: 22,768 Monate). Der Unterschied in den medianen Nachbeobachtungsdauern kann mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

In der ITT-Population ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 42 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 48 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 3. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EORTC QLQ-C30 (D-Rd: 44,649 Monate, Rd: 22,834 Monate). Der Unterschied in den medianen Nachbeobachtungsdauern kann mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie MAIA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

In der ITT-Population ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 42 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 48 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 3. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EORTC QLQ-C30 (D-Rd: 44,649 Monate, Rd: 22,834 Monate). Der Unterschied in den medianen Nachbeobachtungsdauern kann mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie MAIA für den D-Rd-Arm 1,09 % ((368-364)/368), für den Rd-Arm 1,08 % ((369-365)/369). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja nein **Jegliche UE**
- ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
- ja nein **Schwerwiegende UE**
- ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

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. Sowohl im D-Rd-Arm als auch im Rd-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,5 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im D-Rd-Arm 96,2 % und im Rd-Arm 88,8 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 5 % bzw. 10 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (D-Rd-Arm: 77,2 %, Rd-Arm: 70,4 %), dennoch ist auch hier weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie MAIA für den D-Rd-Arm 1,09 % ((368-364)/368), für den Rd-Arm 1,08 % ((369-365)/369). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

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. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-Rd-Arm als auch im Rd-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,5 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im D-Rd-Arm 96,2 % und im Rd-Arm 88,8 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 5 % bzw. 10 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (D-Rd-Arm: 77,2 %, Rd-Arm: 70,4 %), dennoch ist auch hier weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden. In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie MAIA für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

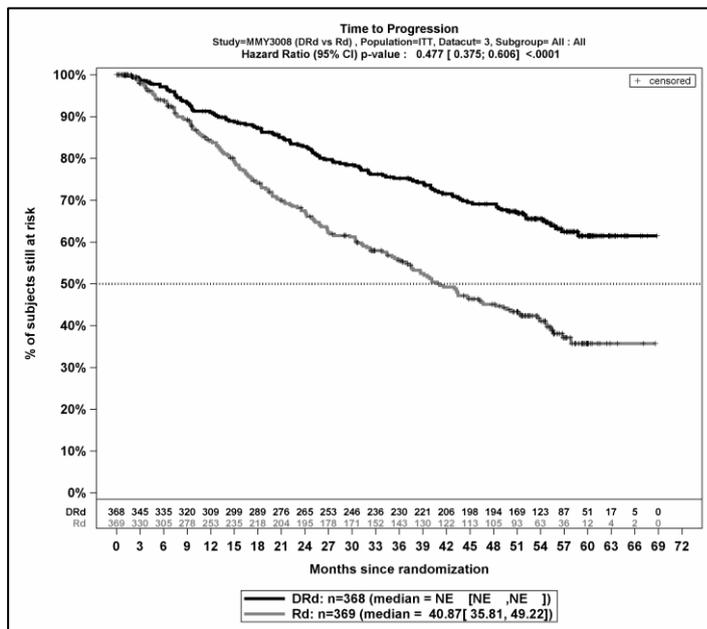
Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen

In diesem Anhang finden sich die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu denjenigen Endpunkten, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (*Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum Ansprechen $\geq PR$, $\geq VGPR$, $\geq CR$, Dauer des Ansprechens*). Weiterhin sind hier die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu den patientenberichteten Endpunkten mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) aufgeführt.

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

3. Datenschnitt

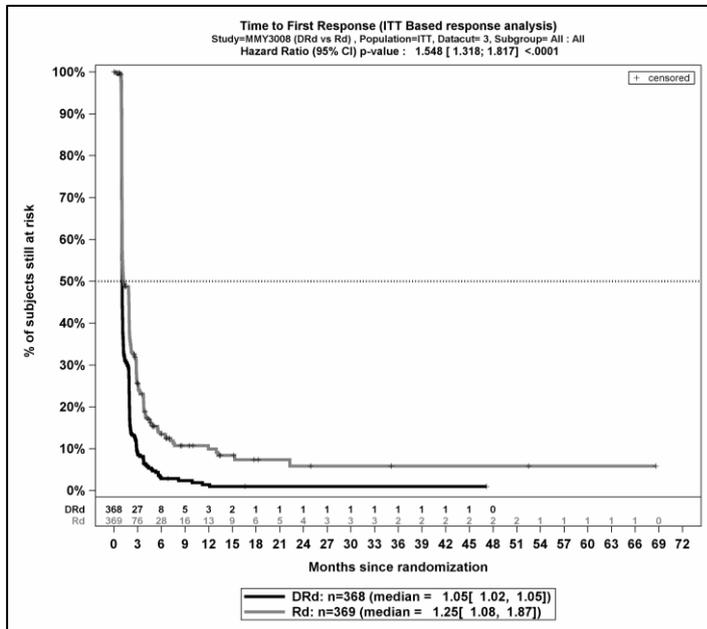


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

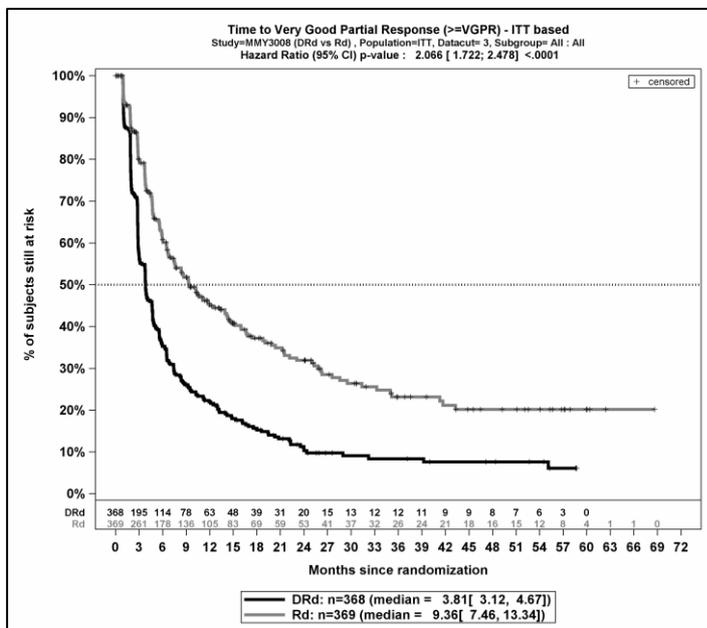
ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

3. Datenschnitt, Zeit bis zum ersten Ansprechen $\geq PR$



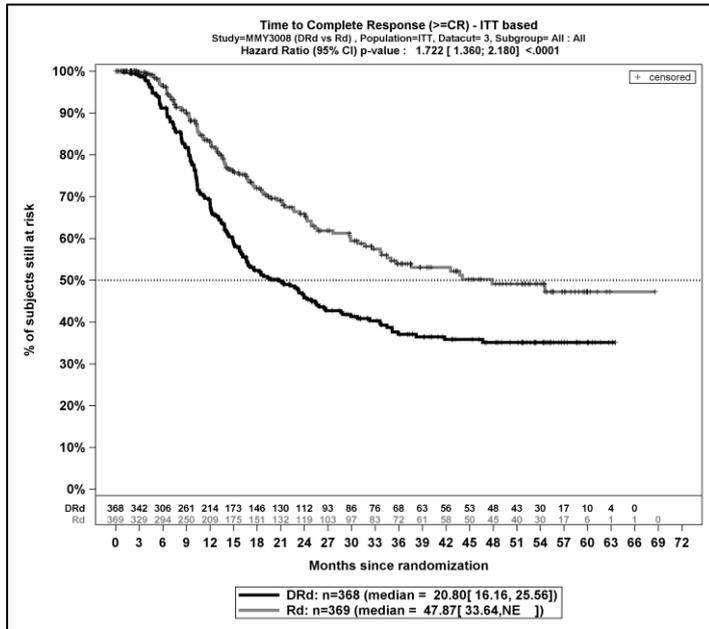
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Zeit bis zum ersten Ansprechen $\geq VGPR$



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Zeit bis zum ersten Ansprechen $\geq CR$

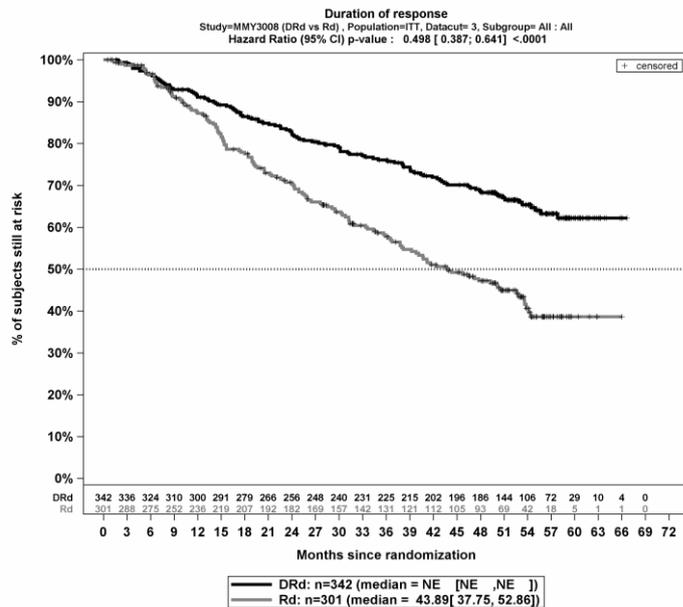


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

Morbidität – Dauer des Ansprechens RCT

Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

3. Datenschnitt

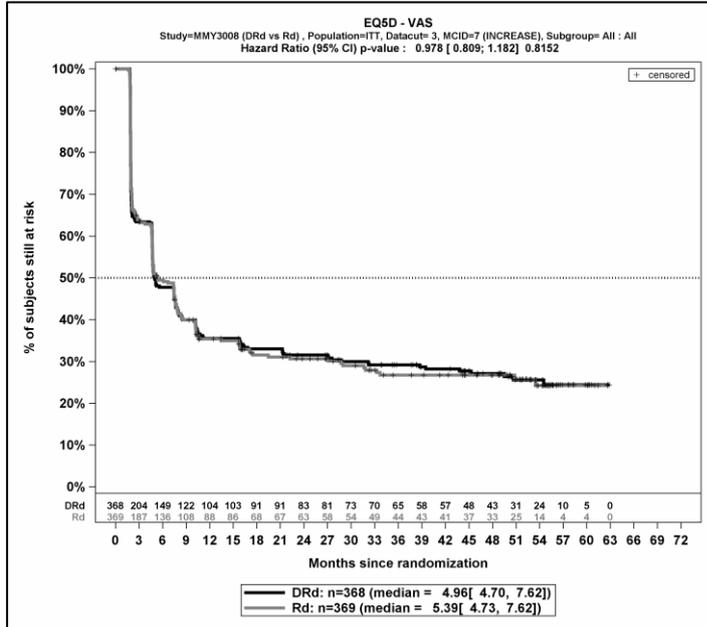


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

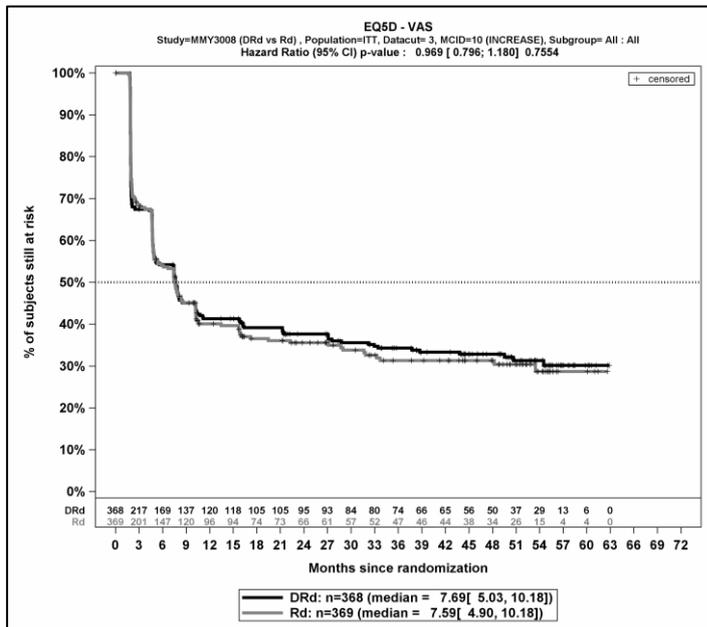
ITT-Population

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 7



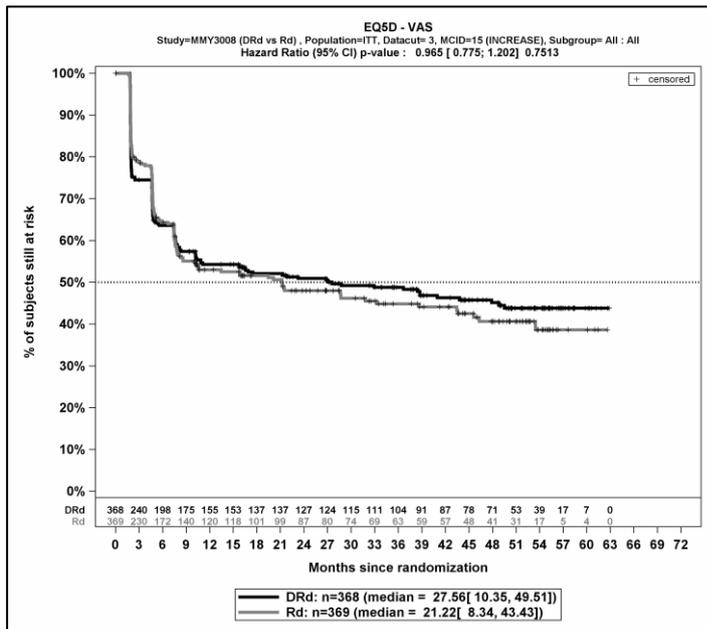
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10



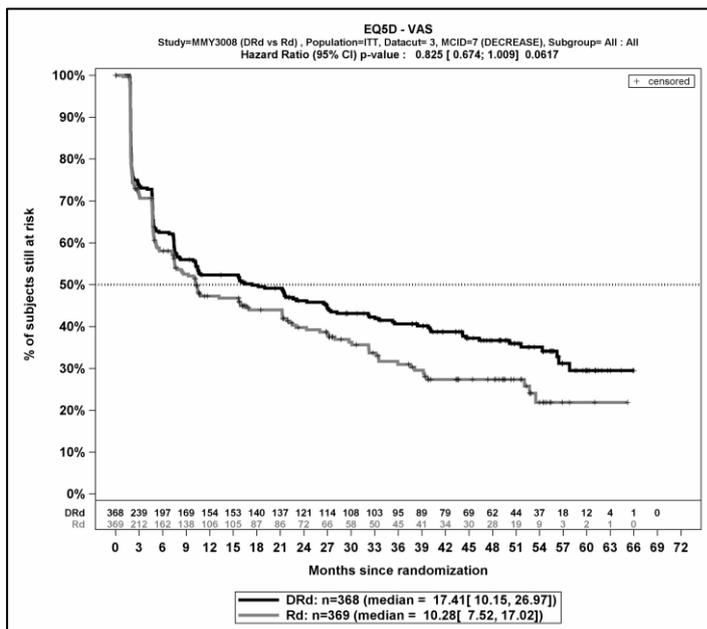
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq Schwellenwert 15



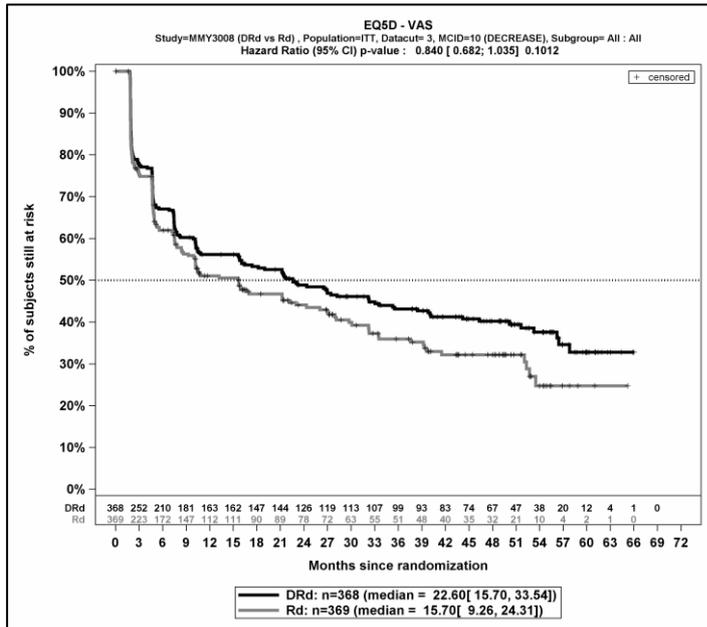
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 7



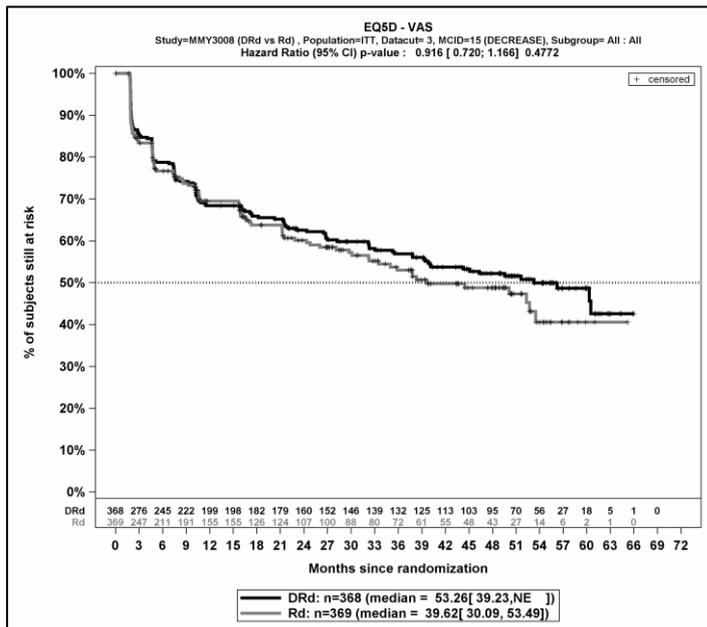
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq Schwellenwert 15

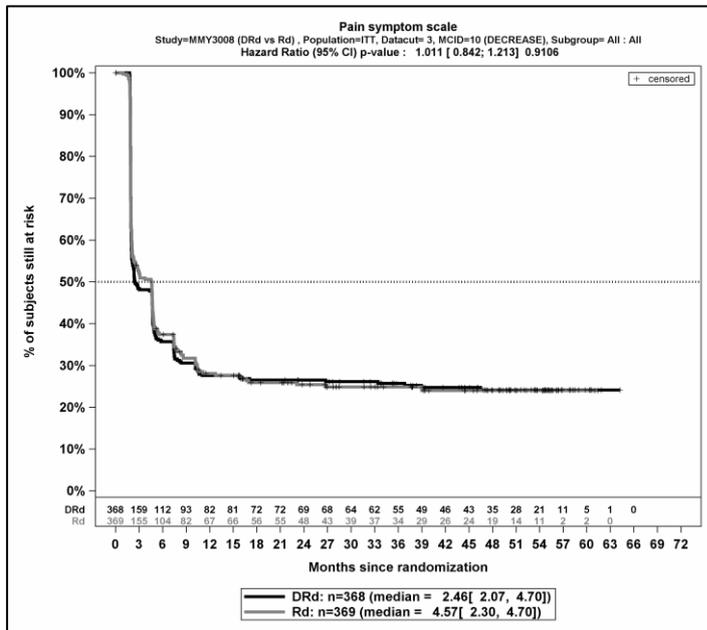


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen– RCT

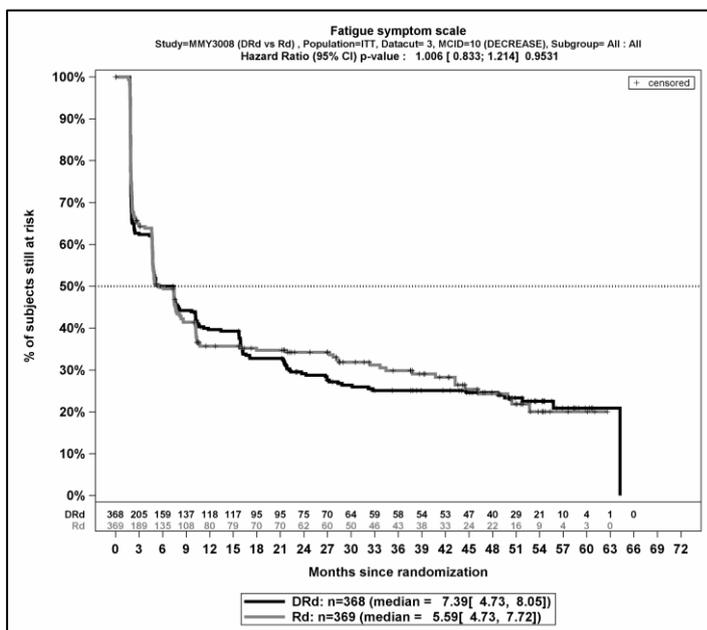
ITT-Population

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Schmerz



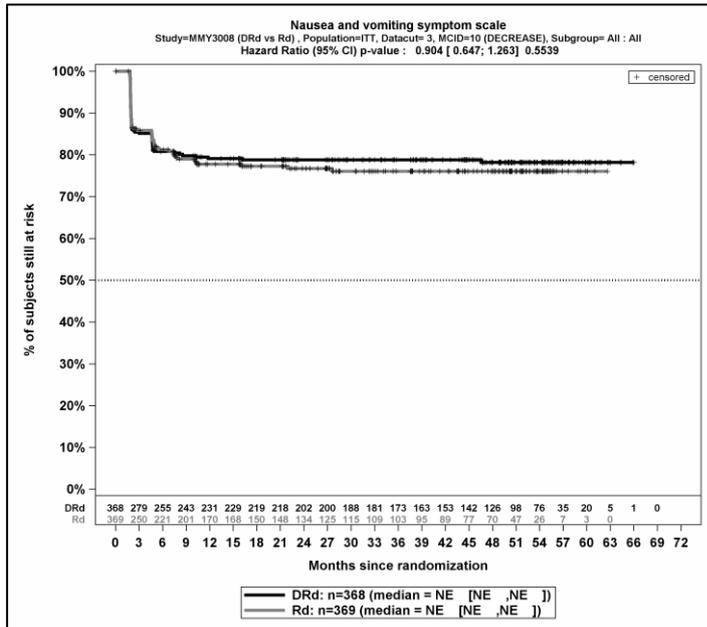
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Fatigue



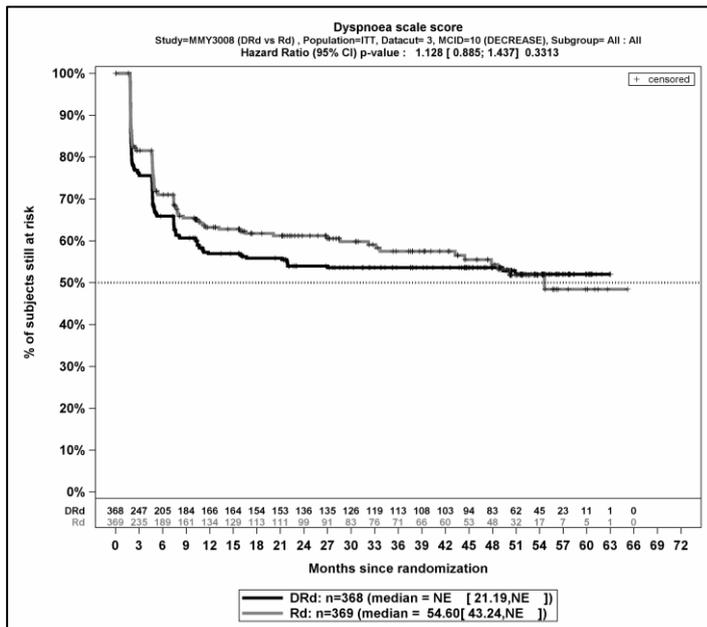
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



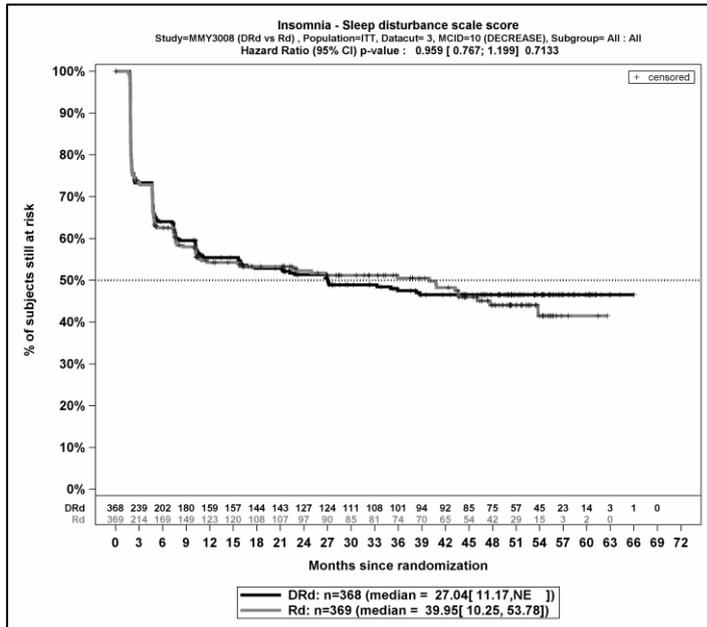
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Dyspnoe



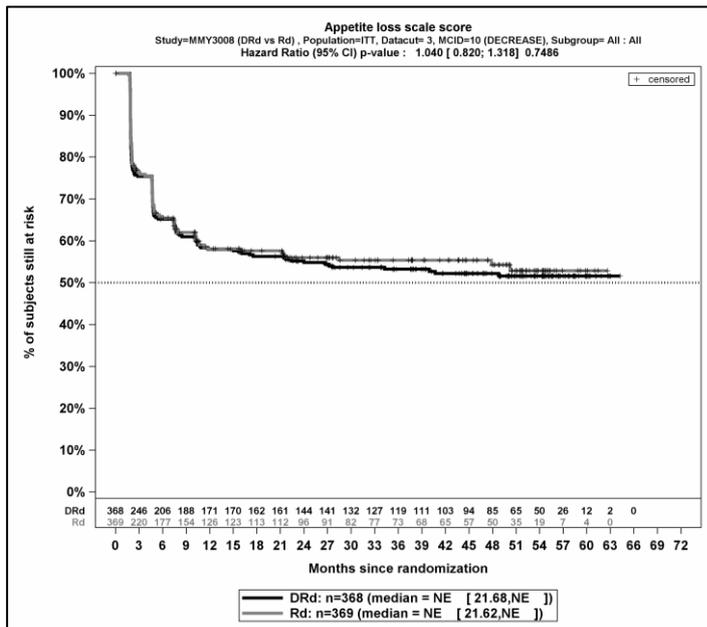
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Insomnie



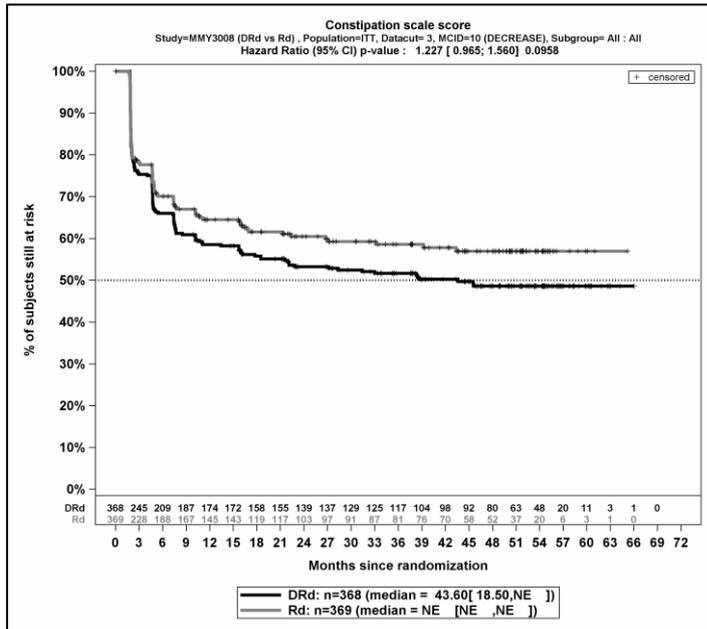
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



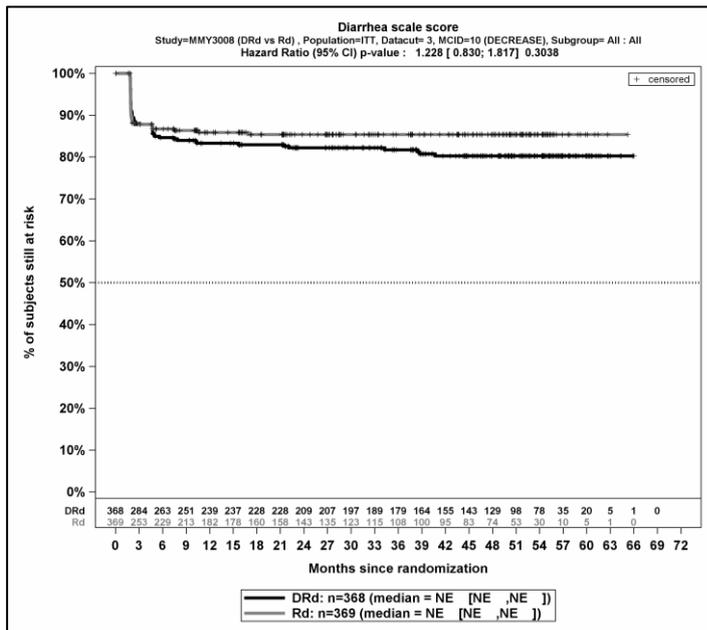
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Obstipation



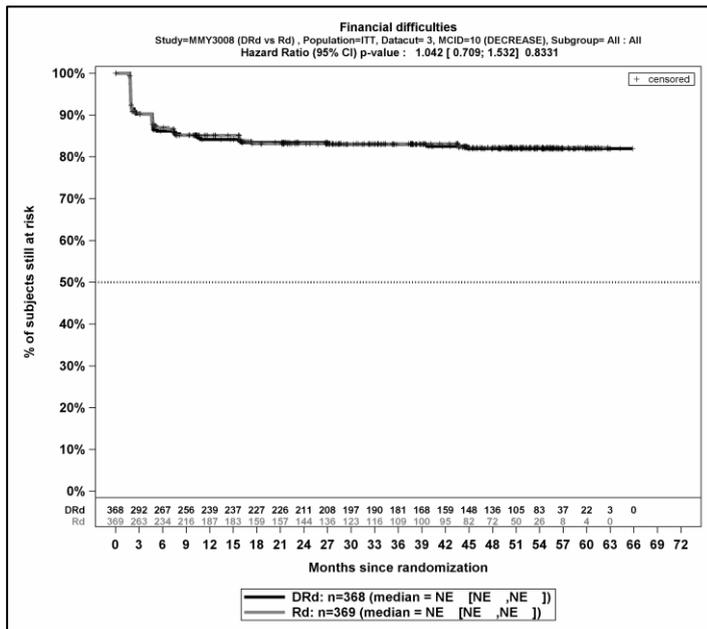
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Diarrhoe



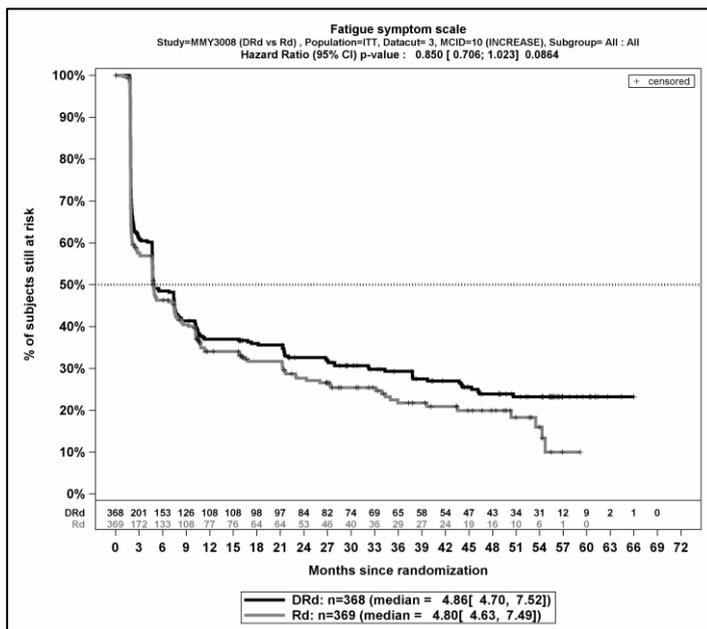
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten



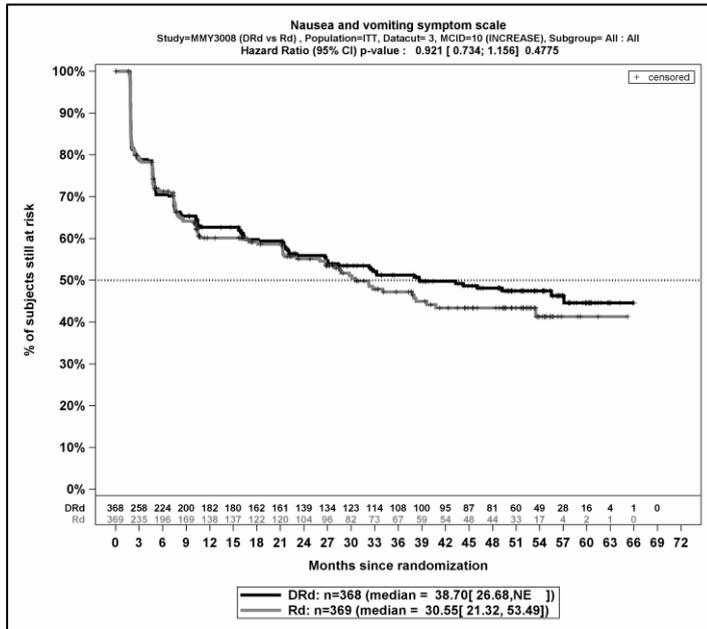
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Fatigue



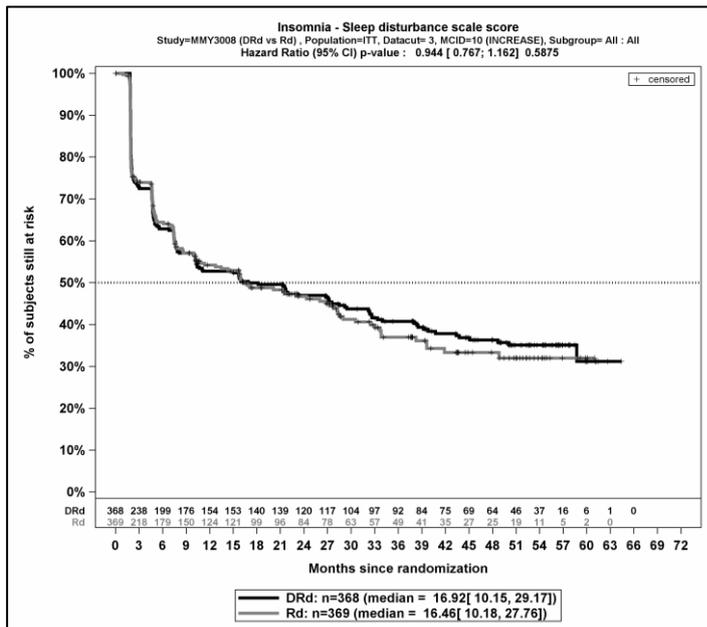
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



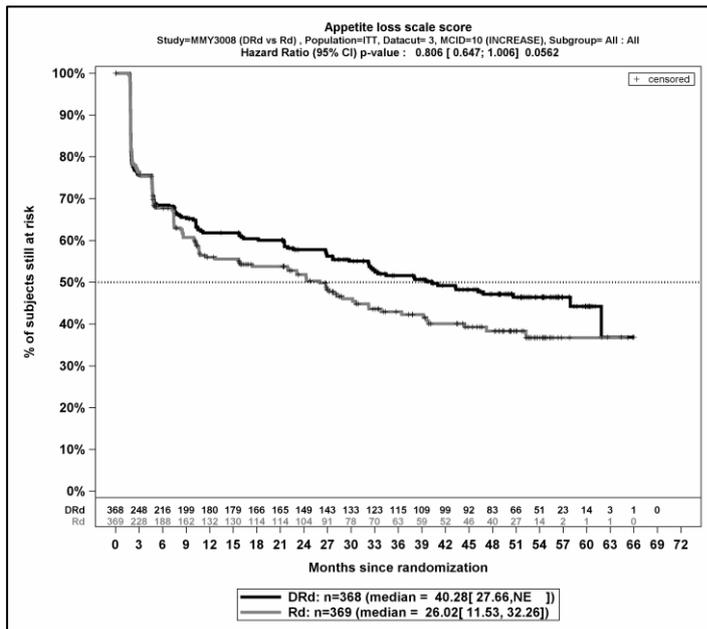
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Insomnie



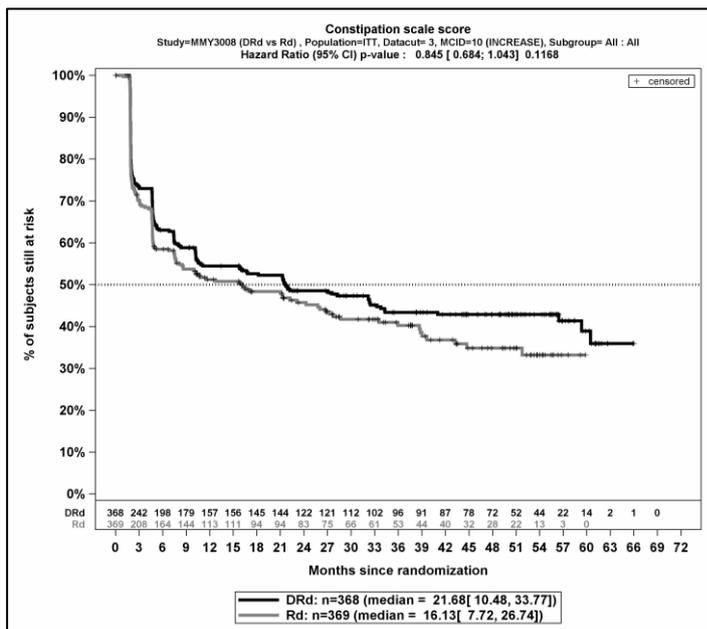
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



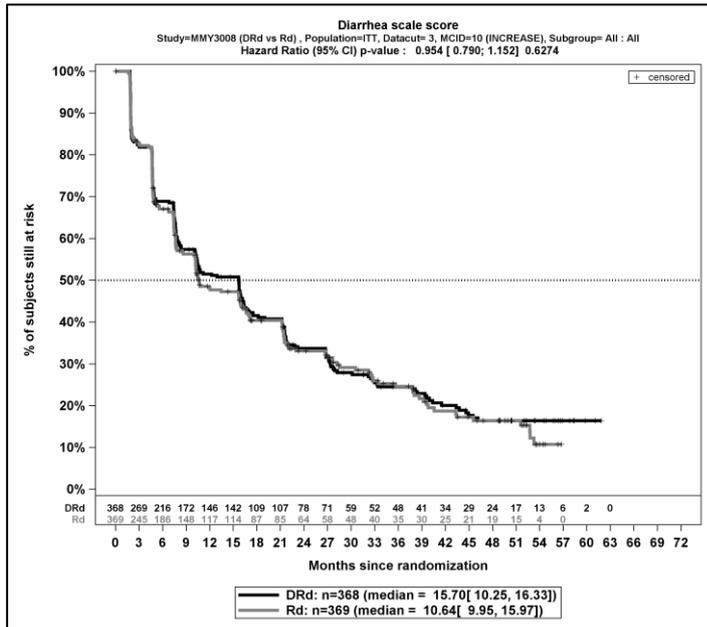
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Obstipation



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Diarrhoe

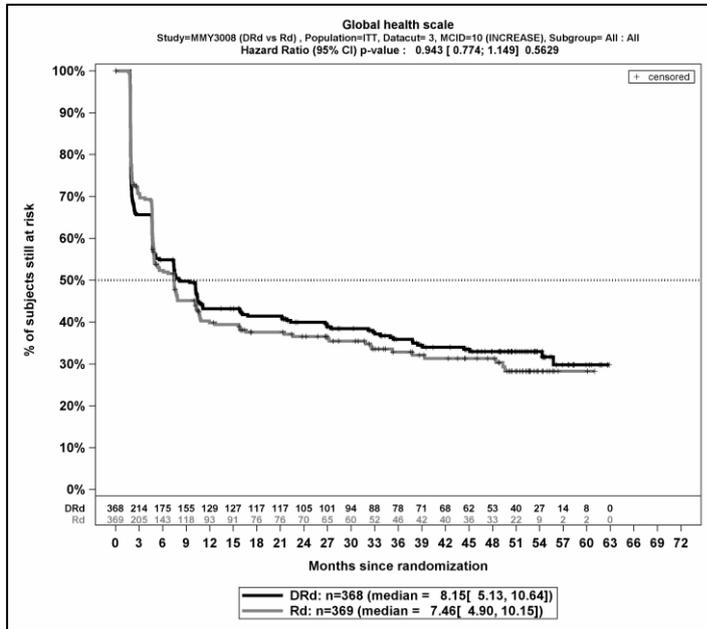


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT

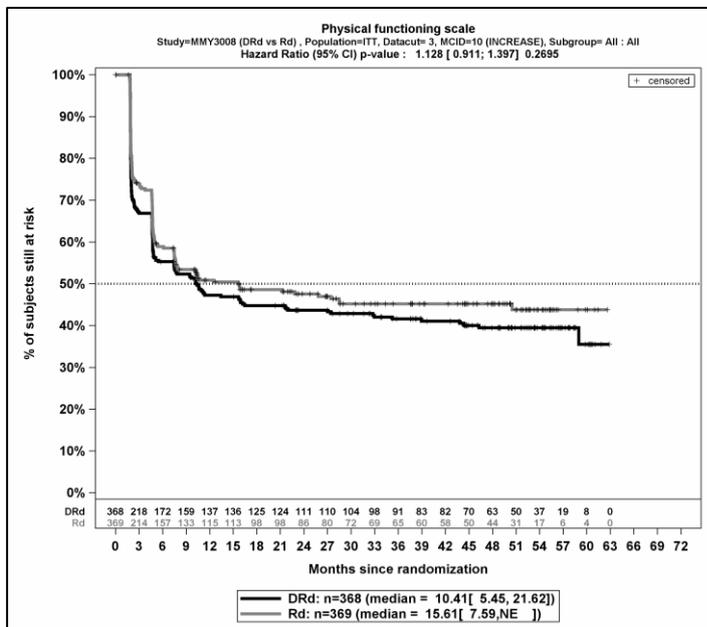
ITT-Population

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



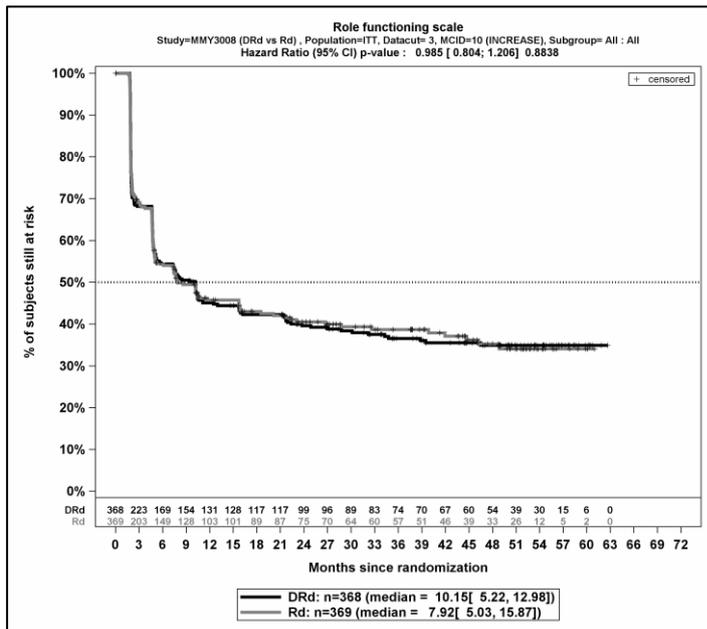
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Physische Funktion



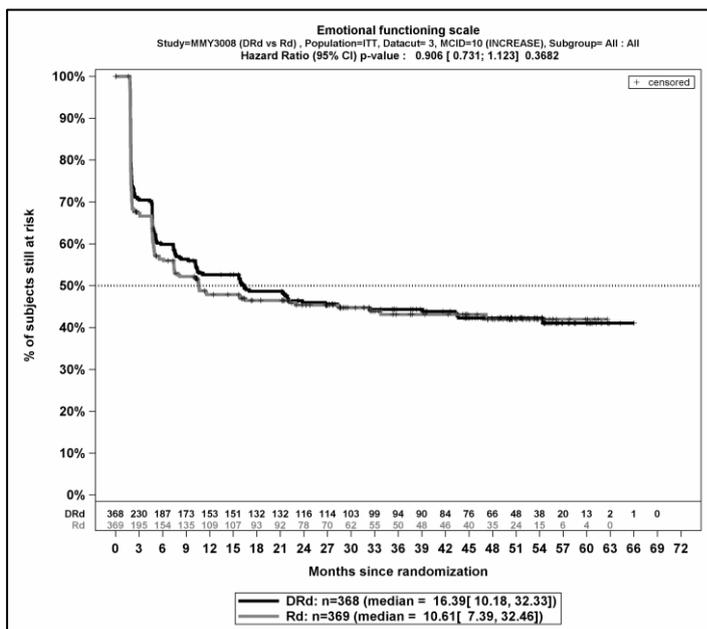
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



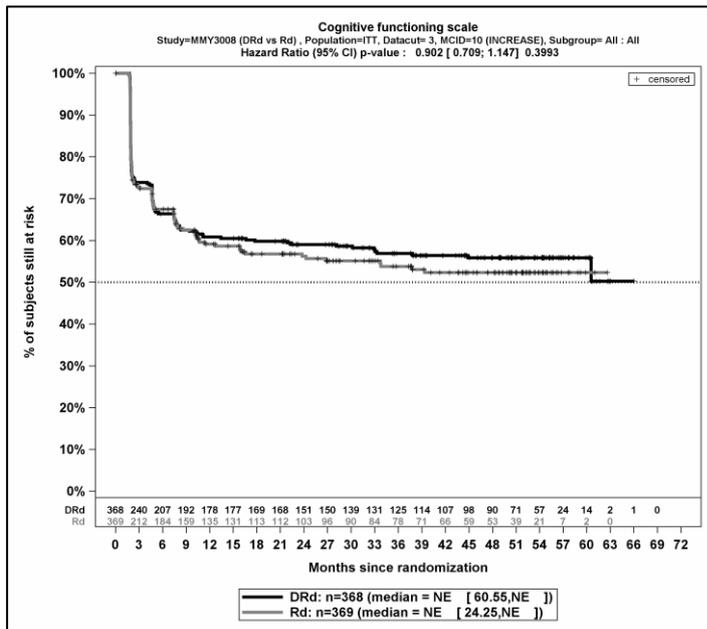
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



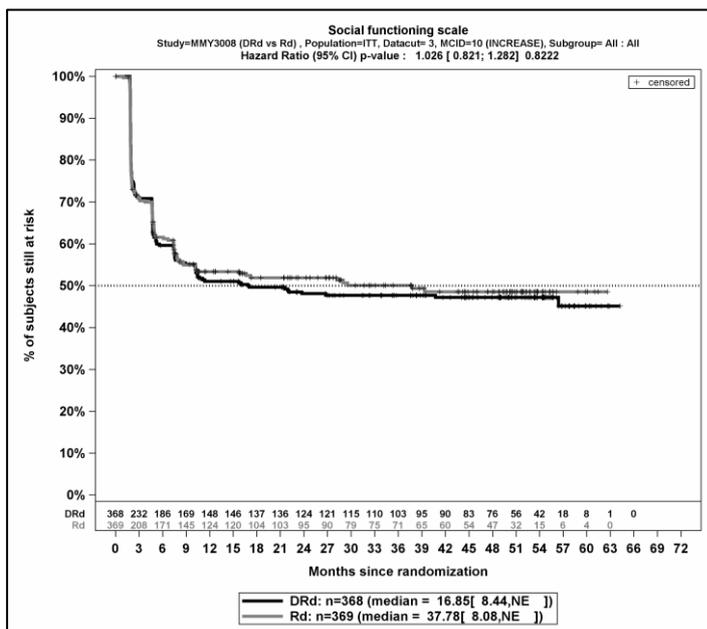
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



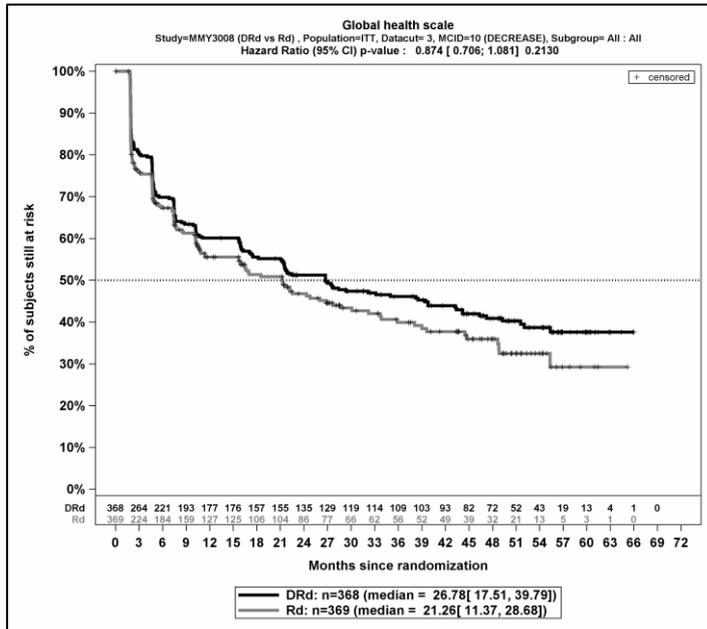
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



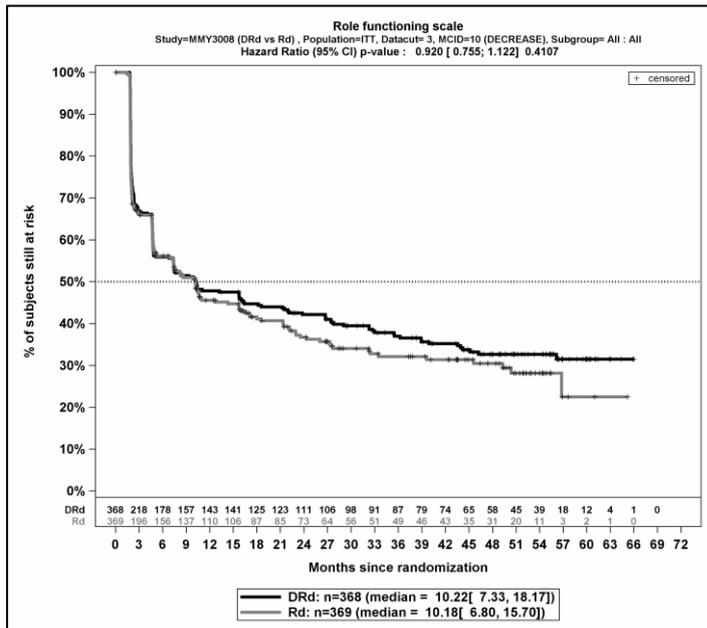
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



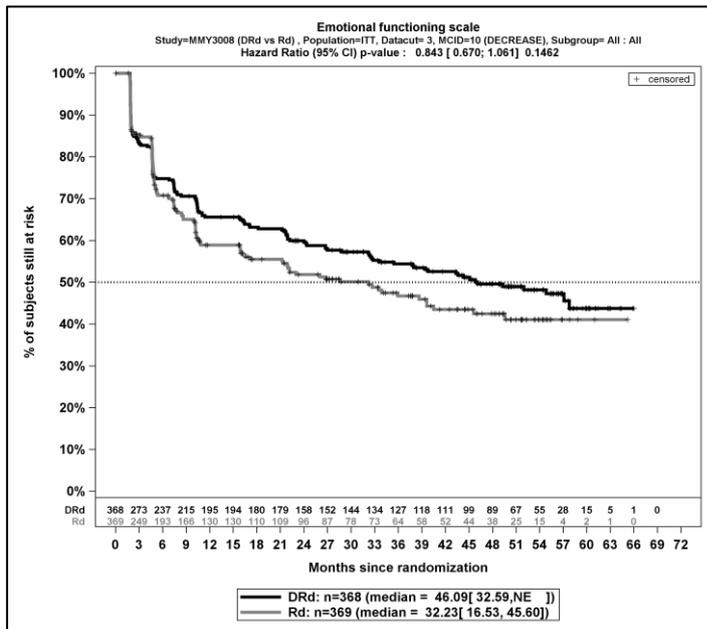
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



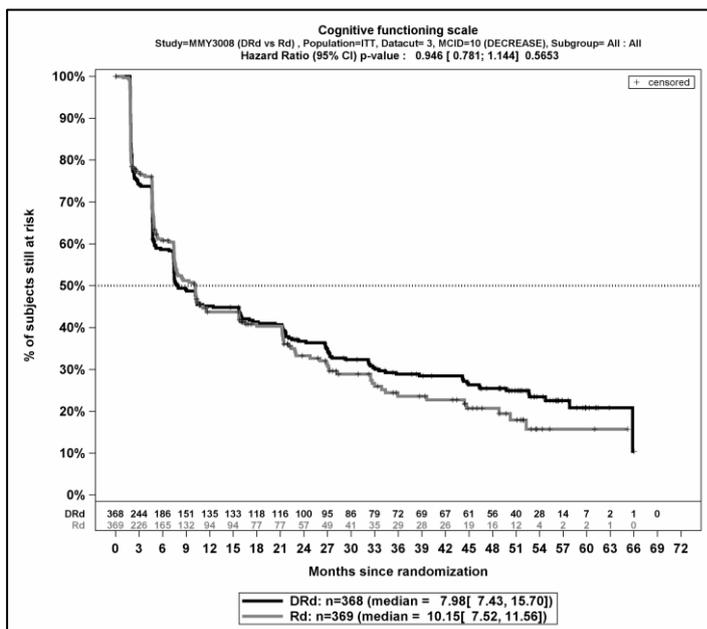
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (52)

Anhang 4-H: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Studie MAIA

Die für die in der Studie MAIA präspezifizierte Aggregation von PT als *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* ist dem im Statistischen Analyseplan (83) bei der Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erwähnten Dokument „Data Presentation Specification“ zu entnehmen (82).

Infektionen durch opportunistische Erreger

Folgende PT sind aggregiert:

Aspergillom
Aspergillusinfektion
Balanitis durch Candida
Bronchopulmonale Aspergillose
Candida-Infektion
Candidasepsis
Chorioretinitis durch Zytomegalievirus
Kolitis durch Zytomegalievirus
Gastroenteritis durch Zytomegalie-Virus
Zytomegalievirus-Infektion
Ösophagitis durch Zytomegalievirus
Virämie durch Zytomegalie-Virus
Augeninfektion durch Pilz
Pilzinfektion
Ösophagitis durch Pilzbefall
Durch Pilzinfektion verursachte Pharyngitis
Genitaler Herpes
Genitaler Herpes simplex
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane
Hepatosplenocandidose
Herpes simplex
Herpesvirus-Infektion
Herpes zoster
Disseminierte Herpes zoster-Infektion
Humanes Herpesvirus 6-Infektion
Legionelleninfektion
Mastitis durch Pilze
Nasenherpes
Nokardiose
Candidose des Ösophagus
Herpes simplex am Auge

Ophthalmischer Herpes zoster
Orale Candidose
Orale Pilzinfektion
Oraler Herpes
Candidose des Oropharynx
Pilzinfektion des Mund-Rachenraumes
Pneumocystis jirovecii-Infektion
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
Pneumonie durch Zytomegalievirus
Lungenmykose
Sepsis durch Pseudomonas
Pseudomonas-Infektion
Lungenmykose
Lungentuberkulose
Infektion durch Scedosporium
Candida der Haut
Systemmykose
Pilzinfektion der Zunge
Tuberkulose
Tuberkulöse Pleuritis
Harnwegsinfekt durch Pilze
Windpocken
Varizella zoster-Virusinfektion
Vulvovaginale Candidose
Vulvovaginale Pilzinfektion

Virusinfektionen

Folgende PT sind aggregiert:

Virale Infektion der oberen Atemwege
Grippe
Herpes zoster
Oraler Herpes
Virusschnupfen
Parainfluenzavirus-Infektion
Infektion mit Metapneumovirus
Respiratory Syncytial Virus-Infektion
Virusinfektion
Herpes simplex
Herpesvirus-Infektion
Virusinfektion der Atemwege
Gastroenteritis durch Norovirus
Virusinfektion der unteren Luftwege

Varizella zoster-Virusinfektion
Virale Pharyngitis
Influenza-A-Virus-Test positive
Herpes simplex an der Lippe
Herpes simplex an der Nase
Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) Bronchiolitis

Interferenz mit Blutkompatibilitätstest

Folgende PT sind aggregiert:

Coombs-Test indirekt positiv
Kreuztest inkompatibel
Labortestinterferenz

Intravaskuläre Hämolyse

Folgende PT sind aggregiert:

Akute hämolytische Transfusionsreaktion
Autoimmunhämolytische Anämie
Hämolytische Anämie durch Kälteagglutinine
Coombs-positive hämolytische Anämie
Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion
Extravaskuläre Hämolyse
Hämolyse
Widal-Anämie
Hämolytische Anämie
Hämolytisches urämisches Syndrom
Hämolytische Transfusionsreaktion
Intravaskuläre Hämolyse
Hämolytische Anämie durch Wärmeagglutinine

Neutropenie:

Folgende PT sind aggregiert:

Agranulozytose
Febrile Neutropenie
Granulozytenzahl erniedrigt
Granulozytopenie
Neutropenie
Neutropenische Infektion
Neutropenische Sepsis
Neutrophilenzahl anomal
Neutrophilenzahl erniedrigt

Thrombozytopenie:

Folgende PT sind aggregiert:

Megakaryozyten erniedrigt
Thrombozytenzahl vermindert
Thrombozytenstörung
Thrombozytenbildung vermindert
Thrombozytopenie

Anämie

Folgende PT sind aggregiert:

Erste Unterkategorie der SMQ Hämatopoetische Erythropenie
Anämie
Makrozytäre Anämie
Megaloblastäre Anämie
Autoimmunhämolytische Anämie

Lymphopenie

Folgende PT sind aggregiert:

B-Zellen erniedrigt
Lymphozytenzahl erniedrigt
Lymphopenie
T-Zellen erniedrigt

Anhang 4-I: Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Auswertungen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT des 2. und 3. Datenschnitts

Anhang 4-I Tabelle 4-1: Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Auswertungen für Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC (MedDRA) des 2. und 3. Datenschnitts, Studie MAIA

| 2. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) | 3. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) |
|---|-----------------------------------|
| HR ^a [95 %-KI]; p-Wert | HR ^a [95 %-KI]; p-Wert |
| Jegliche UE | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems | |
| 1,44 [1,21; 1,71]; p<0,0001 | 1,42 [1,2; 1,69]; p<0,0001 |
| Augenerkrankungen | |
| 0,78 [0,61; 0,99]; p=0,0431 | 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,0335 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| 1,44 [1,22; 1,70]; p<0,0001 | 1,44 [1,23; 1,7]; p<0,0001 |
| Untersuchungen | |
| 1,45 [1,15; 1,83]; p=0,0020 | 1,41 [1,12; 1,77]; p=0,0033 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| 1,45 [1,19; 1,76]; p=0,0002 | 1,42 [1,17; 1,71]; p=0,0004 |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| 0,81 [0,66; 0,99]; p=0,0401 | 0,82 [0,67; 0,99]; p=0,0442 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums^b | |
| 1,78 [1,46; 2,17]; p<0,0001 | 1,82 [1,5; 2,2]; p<0,0001 |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| 2,27 [1,13; 4,56]; p=0,0207 | 2,28 [1,21; 4,31]; p=0,0109 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | 1,78 [1,02; 3,09]; p=0,0421 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems | |
| 1,38 [1,14; 1,67]; p=0,0012 | 1,4 [1,16; 1,69]; p=0,0005 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| 0,47 [0,26; 0,85]; p=0,0124 | 0,51 [0,29; 0,88]; p=0,0161 |
| Schwerwiegende UE | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| 1,32 [1,01; 1,74]; p=0,0419 | 1,32 [1,02; 1,71]; p=0,0355 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes^b | |
| 0,13 [0,03; 0,56]; p=0,0065 | 0,19 [0,06; 0,67]; p=0,0092 |

| 2. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) | 3. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) |
|---|-----------------------------------|
| HR ^a [95 %-KI]; p-Wert | HR ^a [95 %-KI]; p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)^c | |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| 0,2 [0,04; 0,95]; p=0,0424 | 0,2 [0,06; 0,71]; p=0,0128 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | 0,05 [0,01; 0,41]; p=0,0048 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | 0,07 [0,01; 0,55]; p=0,0113 |
| <p>a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>b: Definiert als SpUE im vorherigen Nutzenbewertungsdossier (4).</p> <p>c: Für UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) liegen für den 2. Datenschnitt keine Analysen nach SOC und PT vor. Für die Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) ergibt sich sowohl zum 2. Datenschnitt (HR=1,147 [0,891; 1,476]; p=0,2869) als auch zum 3. Datenschnitt (HR=1,18 [0,94; 1,48]; p=0,1621) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SpUE: Spezifische unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | |

Anhang 4-I Tabelle 4-2: Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Auswertungen für Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT (MedDRA) des 2. und 3. Datenschnitts, Studie MAIA

| 2. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) | 3. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) |
|---|-----------------------------------|
| HR ^a [95 %-KI]; p-Wert | HR ^a [95 %-KI]; p-Wert |
| Jegliche UE | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie^b | |
| 1,95 [1,31; 2,91]; p=0,0010 | 1,76 [1,2; 2,59]; p=0,0039 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | 1,45 [1,0; 2,09]; p=0,0482 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie | |
| 1,6 [1,3; 1,97]; p<0,0001 | 1,54 [1,26; 1,89]; p<0,0001 |

| 2. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) | 3. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) |
|---|---|
| HR^a [95 %-KI]; p-Wert | HR^a [95 %-KI]; p-Wert |
| Herzerkrankungen - Vorhofflimmern | |
| 0,50 [0,30; 0,82]; p=0,0060 | 0,57 [0,36; 0,91]; p=0,0184 |
| Augenerkrankungen – Katarakt | |
| 0,70 [0,50; 0,97]; p=0,0335 | Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit | |
| 1,50 [1,13; 1,98]; p=0,0048 | 1,51 [1,15; 1,98]; p=0,0029 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden | |
| 3,83 [1,08; 13,61]; p=0,0375 | 4,08 [1,16; 14,37]; p=0,0283 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost | |
| 7,87 [3,36; 18,41]; p<0,0001 | 8,07 [3,46; 18,86]; p<0,0001 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung^b | |
| 1,49 [1,16; 1,92]; p=0,0017 | 1,44 [1,13; 1,83]; p=0,0032 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung | |
| 0,45 [0,22; 0,90]; p=0,0234 | 0,52 [0,28; 0,98]; p=0,0436 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des Gesundheitszustandes | |
| 0,38 [0,14; 0,99]; p=0,0486 | 0,37 [0,17; 0,81]; p=0,0123 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes Zoster | |
| 0,27 [0,10; 0,75]; p=0,0115 | 0,41 [0,19; 0,89]; p=0,0241 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie | |
| 1,53 [1,08; 2,16]; p=0,0166 | 1,41 [1,03; 1,92]; p=0,0291 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege | |
| 1,46 [1,04; 2,06]; p=0,0285 | 1,46 [1,04; 2,04]; p=0,0272 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion | |
| 1,47 [1,00; 2,15] p=0,0497 | Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaße | |
| 0,35 [0,13; 0,94]; p=0,0370 | Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. |
| Untersuchungen – Gewicht erniedrigt | |
| 1,54 [1,13; 2,10]; p=0,0063 | 1,51 [1,12; 2,05]; p=0,0071 |
| Untersuchungen – Gewicht erhöht | |
| 3,04 [1,31; 7,01]; p=0,0093 | 2,68 [1,21; 5,92]; p=0,0149 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert | |

| 2. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) | 3. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) |
|---|---|
| HR^a [95 %-KI]; p-Wert | HR^a [95 %-KI]; p-Wert |
| 1,43 [1,03; 1,99]; p=0,0335 | Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie | |
| 1,69 [1,06; 2,69]; p=0,026 | 1,74 [1,1; 2,76]; p=0,0188 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | |
| 0,60 [0,38; 0,94]; p=0,0278 | 0,64 [0,42; 0,98]; p=0,0408 |
| Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerzen | |
| 1,66 [1,12; 2,44]; p=0,0109 | 1,61 [1,11; 2,35]; p=0,0126 |
| Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie | |
| 1,82 [1,18; 2,83]; p=0,073 | 1,87 [1,22; 2,88]; p=0,0042 |
| Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie | |
| 1,50 [1,07; 2,10]; p=0,0174 | 1,46 [1,07; 1,99]; p=0,0161 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums - Husten^b | |
| 1,66 [1,21; 2,28]; p=0,0016 | 1,79 [1,32; 2,43]; p=0,0002 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums - Dyspnoe^b | |
| 1,83 [1,32; 2,52]; p=0,0002 | 1,81 [1,33; 2,46]; p=0,0002 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx | |
| 2,44 [1,17; 5,05]; p=0,0168 | 2,83 [1,39; 5,79]; p=0,0043 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums – Rhinorrhoe | |
| 2,21 [1,09; 4,48]; p=0,0278 | 2,24 [1,14; 4,4]; p=0,0192 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums – Rachenreizung | |
| 5,44 [1,2; 24,55]; p=0,0277 | 5,44 [1,2; 24,55]; p=0,0277 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums – Giemen | |
| 10,05 [1,29; 77,96]; p=0,0273 | 5,1 [1,14; 22,9]; p=0,0334 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose | |
| 3,50 [1,30; 9,38]; p=0,0129 | 3,76 [1,42; 9,96]; p=0,0076 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | 2,18 [1,04; 4,59]; p=0,0398 |
| Erkrankungen des Gefäßsystems - Hypertonie^b | |
| 1,75 [1,10; 2,79]; p=0,0177 | 1,76 [1,13; 2,73]; p=0,0119 |
| Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie | |
| 3,94 [1,14; 13,66]; p=0,0303 | 4,85 [1,43; 16,43]; p=0,0112 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | |

| 2. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) | 3. Datenschnitt (D-Rd vs. Rd) |
|--|---|
| HR ^a [95 %-KI]; p-Wert | HR ^a [95 %-KI]; p-Wert |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie | |
| 0,54 [0,38; 0,78]; p=0,0009 | 0,61 [0,43; 0,85]; p=0,0041 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie^b | |
| 1,87 [1,10; 3,18]; p=0,0204 | 1,74 [1,04; 2,91]; p=0,0334 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie | |
| 1,63 [1,30; 2,04]; p<0,0001 | 1,6 [1,28; 1,99]; p<0,0001 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung^b | |
| 1,88 [1,01; 3,48]; p=0,0446 | Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des Gesundheitszustandes | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | 0,26 [0,08; 0,81]; p=0,0205 |
| Gefäßerkrankungen – Hypertonie | |
| 1,95 [1,02; 3,76] p=0,0448 | Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. |
| Schwerwiegende UE | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des Gesundheitszustandes | |
| 0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0134 | 0,19 [0,05; 0,69]; p=0,0111 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)^c | |
| Kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. | |
| <p>a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>b: Definiert als SpUE im vorherigen Nutzenbewertungsdossier (4).</p> <p>c: Für UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) liegen für den 2. Datenschnitt keine Analysen nach SOC und PT vor. Für die Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) ergibt sich sowohl zum 2. Datenschnitt (HR=1,147 [0.891; 1.476]; p=0,2869) als auch zum 3. Datenschnitt (HR=1,18 [0,94; 1,48]; p=0,1621) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse; Unerwünschte Ereignisse; vs: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (54).</p> | |

Anhang 4-J: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5.3 beschrieben.

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie MAIA für den 3. Datenschnitt (19.02.2021) präsentiert.

Mortalität - Gesamtüberleben – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Alle | | | | | | |
| Alle | 117/368 (31,8 %) | NA [NA; NA] | 156/369 (42,3 %) | NA [55,688; NA] | 0,675 [0,530; 0,860] p=0,0014 | 0,0013 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 71/189 (37,6 %) | NA [NA; NA] | 88/195 (45,1 %) | 57,199 [49,150; NA] | 0,775 [0,567; 1,060] p=0,1111 | 0,1101 |
| weiblich | 46/179 (25,7 %) | NA [NA; NA] | 68/174 (39,1 %) | NA [58,316; NA] | 0,579 [0,398; 0,842] p=0,0042 | 0,0038 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 52/208 (25,0 %) | NA [NA; NA] | 80/208 (38,5 %) | NA [NA; NA] | 0,600 [0,423; 0,851] p=0,0042 | 0,0038 |
| Alter ≥75 Jahre | 65/160 (40,6 %) | NA [58,809; NA] | 76/161 (47,2 %) | 55,688 [47,277; NA] | 0,761 [0,546; 1,060] p=0,1066 | 0,106 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Ethnie | | | | | | |
| weiß | 106/336 (31,5 %) | NA [NA; NA] | 138/339 (40,7 %) | NA [55,984; NA] | 0,707 [0,549; 0,911] p=0,0073 | 0,007 |
| andere | 11/32 (34,4 %) | NA [43,368; NA] | 18/30 (60,0 %) | 49,051 [32,099; NA] | 0,484 [0,228; 1,026] p=0,0584 | 0,053 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Region | | | | | | |
| Nordamerika | 33/101 (32,7 %) | NA [NA; NA] | 46/102 (45,1 %) | 55,688 [46,456; NA] | 0,628 [0,401; 0,983] p=0,0419 | 0,0401 |
| andere | 84/267 (31,5 %) | NA [NA; NA] | 110/267 (41,2 %) | NA [57,199; NA] | 0,699 [0,526; 0,929] p=0,0137 | 0,0132 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | |
| >60 ml/min | 59/206 (28,6 %) | NA [NA; NA] | 89/227 (39,2 %) | NA [57,199; NA] | 0,663 [0,477; 0,921] p=0,0144 | 0,0137 |
| ≤60 ml/min | 58/162 (35,8 %) | NA [62,784; NA] | 67/142 (47,2 %) | 54,801 [47,277; NA] | 0,675 [0,474; 0,959] p=0,0284 | 0,0273 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 104/335 (31,0 %) | NA [NA; NA] | 144/340 (42,4 %) | NA [55,064; NA] | 0,652 [0,507; 0,840] p=0,0009 | 0,0008 |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9 %) | NA [23,622; NA] | 12/29 (41,4 %) | NA [38,637; NA] | 1,047 [0,477; 2,296] p=0,9093 | 0,9091 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | |
| I | 19/98 (19,4 %) | NA [NA; NA] | 24/103 (23,3 %) | NA [NA; NA] | 0,788 [0,432; 1,439] p=0,4378 | 0,4368 |
| II | 50/163 (30,7 %) | NA [NA; NA] | 69/156 (44,2 %) | NA [48,887; NA] | 0,608 [0,422; 0,875] p=0,0074 | 0,0068 |
| III | 48/107 (44,9 %) | 62,784 [42,448; NA] | 63/110 (57,3 %) | 47,277 [33,906; 54,801] | 0,717 [0,492; 1,045] p=0,0834 | 0,082 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 74/225 (32,9 %) | NA [NA; NA] | 90/231 (39,0 %) | NA [58,316; NA] | 0,800 [0,588; 1,088] p=0,1545 | 0,1537 |
| Nicht-IgG | 22/74 (29,7 %) | NA [NA; NA] | 37/76 (48,7 %) | 53,749 [41,692; NA] | 0,505 [0,297; 0,858] p=0,0115 | 0,01 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | |
| Hochrisiko | 25/48 (52,1 %) | 55,589 [33,248; NA] | 26/44 (59,1 %) | 42,480 [29,832; NA] | 0,801 [0,462; 1,390] p=0,4302 | 0,4293 |
| Standardrisiko | 80/271 (29,5 %) | NA [NA; NA] | 116/279 (41,6 %) | NA [55,688; NA] | 0,636 [0,478; 0,846] p=0,0019 | 0,0017 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 24/127 (18,9 %) | NA [NA; NA] | 36/123 (29,3 %) | NA [NA; NA] | 0,610 [0,364; 1,022] p=0,0604 | 0,0578 |
| ECOG-PS 1 | 64/178 (36,0 %) | NA [NA; NA] | 82/187 (43,9 %) | 58,316 [51,318; NA] | 0,739 [0,533; 1,026] p=0,0706 | 0,0695 |
| ECOG-PS ≥2 | 29/63 (46,0 %) | 62,784 [43,368; NA] | 38/59 (64,4 %) | 39,031 [27,302; 48,559] | 0,574 [0,351; 0,937] p=0,0265 | 0,0247 |
| Gesamtüberleben - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population | 108/305 (35,4 %) | NA [NA; NA] | 135/307 (44,0 %) | NA [52,074; NA] | 0,736 [0,571; 0,948] p=0,0176 | 0,017 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 9/63 (14,3 %) | NA [NA; NA] | 21/62 (33,9 %) | NA [57,199; NA] | 0,373 [0,171; 0,815] p=0,0134 | 0,01 |

Morbidität - PFS – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Alle | | | | | | |
| Alle | 160/368 (43,5%) | NA [54,801; NA] | 217/369 (58,8%) | 34,431 [29,569; 39,162] | 0,535 [0,435; 0,658] p<0,0001 | <0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 86/189 (45,5%) | NA [42,415; NA] | 114/195 (58,5%) | 32,296 [26,776; 41,659] | 0,580 [0,438; 0,769] p=0,0001 | 0,0001 |
| weiblich | 74/179 (41,3%) | 62,784 [54,801; NA] | 103/174 (59,2%) | 35,417 [26,053; 40,148] | 0,503 [0,373; 0,679] p<0,0001 | <0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 79/208 (38,0%) | NA [NA; NA] | 116/208 (55,8%) | 37,520 [29,700; 46,226] | 0,496 [0,372; 0,661] p<0,0001 | <0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 81/160 (50,6%) | 54,308 [39,195; NA] | 101/161 (62,7%) | 31,376 [23,589; 37,782] | 0,595 [0,443; 0,799] p=0,0006 | 0,0005 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Ethnie | | | | | | |
| weiß | 146/336 (43,5%) | 62,784 [54,801; NA] | 197/339 (58,1%) | 34,497 [29,569; 40,148] | 0,539 [0,434; 0,668] p<0,0001 | <0,0001 |
| andere | 14/32 (43,8%) | NA [20,534; NA] | 20/30 (66,7%) | 30,390 [11,565; 39,885] | 0,550 [0,277; 1,090] p=0,0869 | 0,0821 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Region | | | | | | |
| Nordamerika | 46/101 (45,5%) | 58,776 [39,195; NA] | 58/102 (56,9%) | 30,423 [24,016; 37,552] | 0,557 [0,377; 0,824] p=0,0034 | 0,0029 |
| andere | 114/267 (42,7%) | 62,784 [55,359; NA] | 159/267 (59,6%) | 36,862 [29,569; 43,269] | 0,534 [0,419; 0,680] p<0,0001 | <0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | |
| >60 ml/min | 84/206 (40,8%) | NA [54,308; NA] | 129/227 (56,8%) | 37,421 [30,423; 44,649] | 0,528 [0,401; 0,696] p<0,0001 | <0,0001 |
| ≤60 ml/min | 76/162 (46,9%) | 56,706 [42,842; NA] | 88/142 (62,0%) | 29,700 [23,031; 37,782] | 0,547 [0,401; 0,744] p=0,0001 | <0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 142/335 (42,4%) | NA [55,951; NA] | 200/340 (58,8%) | 33,840 [28,945; 39,031] | 0,513 [0,413; 0,637] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt | 18/31 (58,1%) | 29,175 [12,485; NA] | 17/29 (58,6%) | 35,088 [12,747; 53,881] | 0,932 [0,480; 1,810] p=0,8355 | 0,8357 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | |
| I | 33/98 (33,7%) | NA [NA; NA] | 44/103 (42,7%) | 57,856 [40,871; NA] | 0,624 [0,397; 0,980] p=0,0406 | 0,0388 |
| II | 69/163 (42,3%) | NA [51,844; NA] | 101/156 (64,7%) | 29,700 [23,524; 36,862] | 0,452 [0,332; 0,616] p<0,0001 | <0,0001 |
| III | 58/107 (54,2%) | 42,415 [28,255; 62,784] | 72/110 (65,5%) | 24,246 [16,821; 32,920] | 0,600 [0,424; 0,851] p=0,0041 | 0,0037 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 103/225 (45,8%) | 62,784 [48,361; NA] | 129/231 (55,8%) | 38,735 [34,431; 46,489] | 0,670 [0,517; 0,869] p=0,0025 | 0,0024 |
| Nicht-IgG | 30/74 (40,5%) | NA [52,172; NA] | 52/76 (68,4%) | 23,524 [16,460; 30,423] | 0,358 [0,227; 0,566] p<0,0001 | <0,0001 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | |
| Hochrisiko | 25/48 (52,1%) | 45,339 [18,431; NA] | 30/44 (68,2%) | 29,569 [15,606; 34,497] | 0,551 [0,322; 0,944] p=0,0300 | 0,0275 |
| Standardrisiko | 115/271 (42,4%) | NA [54,801; NA] | 166/279 (59,5%) | 34,398 [26,908; 39,162] | 0,499 [0,393; 0,635] p<0,0001 | <0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 48/127 (37,8%) | NA [58,776; NA] | 74/123 (60,2%) | 39,589 [32,854; 46,719] | 0,461 [0,320; 0,663] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS 1 | 82/178 (46,1%) | 56,706 [45,339; NA] | 104/187 (55,6%) | 35,088 [25,331; 42,973] | 0,595 [0,445; 0,796] p=0,0005 | 0,0004 |
| ECOG-PS ≥2 | 30/63 (47,6%) | 48,394 [34,300; NA] | 39/59 (66,1%) | 23,524 [16,821; 31,869] | 0,546 [0,336; 0,888] p=0,0147 | 0,0133 |
| Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population | 145/305 (47,5%) | 56,706 [44,682; NA] | 183/307 (59,6%) | 32,854 [26,940; 38,669] | 0,601 [0,483; 0,749] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 15/63 (23,8%) | NA [NA; NA] | 34/62 (54,8%) | 44,649 [24,903; 54,801] | 0,284 [0,154; 0,522] p<0,0001 | <0,0001 |

Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Alle | | | | | | |
| Alle | 115/368 (31,3%) | NA [NA; NA] | 173/369 (46,9%) | 40,871 [35,811; 49,216] | 0,477 [0,375; 0,606] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 52/189 (27,5%) | NA [NA; NA] | 90/195 (46,2%) | 43,269 [32,296; 54,637] | 0,437 [0,310; 0,617] p<0,0001 | <0,0001 |
| weiblich | 63/179 (35,2%) | NA [NA; NA] | 83/174 (47,7%) | 39,885 [33,840; 48,296] | 0,519 [0,374; 0,722] p<0,0001 | <0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 62/208 (29,8%) | NA [NA; NA] | 102/208 (49,0%) | 41,166 [32,296; 51,450] | 0,436 [0,318; 0,599] p<0,0001 | <0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 53/160 (33,1%) | NA [55,359; NA] | 71/161 (44,1%) | 39,885 [32,296; 53,618] | 0,542 [0,378; 0,775] p=0,0008 | 0,0007 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Ethnie | | | | | | |
| weiß | 107/336 (31,8%) | NA [NA; NA] | 157/339 (46,3%) | 43,039 [36,862; 50,234] | 0,486 [0,380; 0,622] p<0,0001 | <0,0001 |
| andere | 8/32 (25,0%) | NA [34,300; NA] | 16/30 (53,3%) | 31,244 [14,883; NA] | 0,391 [0,167; 0,914] p=0,0302 | 0,0246 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Region | | | | | | |
| Nordamerika | 33/101 (32,7%) | NA [54,801; NA] | 46/102 (45,1%) | 35,417 [25,166; 43,499] | 0,487 [0,310; 0,765] p=0,0018 | 0,0014 |
| andere | 82/267 (30,7%) | NA [NA; NA] | 127/267 (47,6%) | 44,649 [37,158; 54,637] | 0,475 [0,360; 0,628] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | |
| >60 ml/min | 62/206 (30,1%) | NA [NA; NA] | 105/227 (46,3%) | 44,846 [36,238; 53,881] | 0,472 [0,344; 0,647] p<0,0001 | <0,0001 |
| ≤60 ml/min | 53/162 (32,7%) | NA [58,776; NA] | 68/142 (47,9%) | 37,782 [26,940; 53,618] | 0,480 [0,334; 0,688] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 102/335 (30,4%) | NA [NA; NA] | 160/340 (47,1%) | 40,871 [35,811; 49,216] | 0,451 [0,351; 0,579] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9%) | 43,762 [17,347; NA] | 13/29 (44,8%) | 44,649 [17,248; NA] | 0,885 [0,410; 1,911] p=0,7562 | 0,7567 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | |
| I | 28/98 (28,6%) | NA [NA; NA] | 39/103 (37,9%) | 57,856 [46,719; NA] | 0,595 [0,366; 0,968] p=0,0365 | 0,0345 |
| II | 51/163 (31,3%) | NA [NA; NA] | 78/156 (50,0%) | 37,158 [26,940; 50,234] | 0,420 [0,294; 0,600] p<0,0001 | <0,0001 |
| III | 36/107 (33,6%) | NA [50,990; NA] | 56/110 (50,9%) | 30,423 [21,487; 40,148] | 0,474 [0,311; 0,722] p=0,0005 | 0,0004 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 78/225 (34,7%) | NA [58,776; NA] | 101/231 (43,7%) | 48,296 [39,589; 56,805] | 0,638 [0,474; 0,857] p=0,0029 | 0,0027 |
| Nicht-IgG | 21/74 (28,4%) | NA [56,706; NA] | 42/76 (55,3%) | 26,776 [20,928; 39,162] | 0,302 [0,177; 0,515] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | |
| Hochrisiko | 23/48 (47,9%) | 48,394 [24,936; NA] | 25/44 (56,8%) | 30,423 [17,084; 37,158] | 0,599 [0,338; 1,063] p=0,0800 | 0,0763 |
| Standardrisiko | 77/271 (28,4%) | NA [NA; NA] | 134/279 (48,0%) | 39,885 [34,398; 48,296] | 0,407 [0,307; 0,540] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 42/127 (33,1%) | NA [58,776; NA] | 65/123 (52,8%) | 43,499 [35,811; 51,154] | 0,453 [0,307; 0,668] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS 1 | 53/178 (29,8%) | NA [NA; NA] | 85/187 (45,5%) | 39,885 [30,423; 54,801] | 0,463 [0,328; 0,654] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS ≥2 | 20/63 (31,7%) | NA [39,129; NA] | 23/59 (39,0%) | 35,417 [22,111; NA] | 0,616 [0,337; 1,129] p=0,1171 | 0,1137 |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population | 103/305 (33,8%) | NA [NA; NA] | 142/307 (46,3%) | 40,148 [34,497; 48,296] | 0,543 [0,421; 0,701] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 31/62 (50,0%) | 49,216 [26,875; 55,326] | 0,243 [0,124; 0,473] p<0,0001 | <0,0001 |

Morbidität - Ansprechen – RCT**Morbidität - Ansprechrate – RCT**Anhang 4-J Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtansprechrate*

| | D-Rd | Rd | D-Rd vs. Rd | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Gesamtansprechrate ORR (≥PR) | | | | | |
| Gesamtansprechrate - Subgruppe: Alle | | | | | |
| Alle | 342/368 (92,9%) | 301/369 (81,6%) | 3,000 [1,852; 4,858] p<0,0001 | 1,139 [1,077; 1,205] p<0,0001 | 11,4% [6,6%; 16,1%] p<0,0001 |
| Gesamtansprechrate - Subgruppe: Geschlecht | | | | | |
| männlich | 175/189 (92,6%) | 157/195 (80,5%) | 3,025 [1,580; 5,793] p=0,0006 | 1,150 [1,062; 1,246] p=0,0006 | 12,1% [5,4%; 18,8%] p=0,0004 |
| weiblich | 167/179 (93,3%) | 144/174 (82,8%) | 2,899 [1,432; 5,871] p=0,0023 | 1,127 [1,042; 1,219] p=0,0027 | 10,5% [3,8%; 17,2%] p=0,0021 |
| Gesamtansprechrate - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 198/208 (95,2%) | 170/208 (81,7%) | 4,426 [2,141; 9,148] p<0,0001 | 1,165 [1,085; 1,251] p<0,0001 | 13,5% [7,5%; 19,5%] p<0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 144/160 (90%) | 131/161 (81,4%) | 2,061 [1,075; 3,953] p=0,0275 | 1,106 [1,011; 1,210] p=0,0284 | 8,6% [1,0%; 16,2%] p=0,0260 |
| Gesamtansprechrate - Subgruppe: Ethnie | | | | | |
| weiß | 314/336 (93,5%) | 278/339 (82%) | 3,132 [1,874; 5,233] p<0,0001 | 1,140 [1,076; 1,207] p<0,0001 | 11,4% [6,6%; 16,3%] p<0,0001 |
| andere | 28/32 (87,5%) | 23/30 (76,7%) | 2,130 [0,554; 8,190] p=0,2684 | 1,141 [0,901; 1,446] p=0,2742 | 10,8% [-8,1%; 29,8%] p=0,2633 |

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

| | D-Rd | Rd | D-Rd vs. Rd | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: Region | | | | | |
| Nordamerika | 91/101 (90,1%) | 79/102 (77,5%) | 2,649 [1,189; 5,904] p=0,0149 | 1,163 [1,029; 1,316] p=0,0160 | 12,6% [2,7%; 22,6%] p=0,0130 |
| andere | 251/267 (94%) | 222/267 (83,1%) | 3,180 [1,748; 5,785] p<0,0001 | 1,131 [1,063; 1,203] p=0,0001 | 10,9% [5,5%; 16,2%] p<0,0001 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | |
| >60 ml/min | 196/206 (95,1%) | 189/227 (83,3%) | 3,941 [1,909; 8,134] p<0,0001 | 1,143 [1,070; 1,221] p<0,0001 | 11,9% [6,2%; 17,6%] p<0,0001 |
| ≤60 ml/min | 146/162 (90,1%) | 112/142 (78,9%) | 2,444 [1,270; 4,704] p=0,0064 | 1,143 [1,035; 1,262] p=0,0084 | 11,3% [3,1%; 19,4%] p=0,0067 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | |
| normal | 312/335 (93,1%) | 281/340 (82,6%) | 2,848 [1,714; 4,734] p<0,0001 | 1,127 [1,065; 1,193] p<0,0001 | 10,5% [5,6%; 15,3%] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 29/31 (93,5%) | 20/29 (69%) | 6,525 [1,273; 33,458] p=0,0147 | 1,356 [1,045; 1,761] p=0,0221 | 24,6% [5,7%; 43,5%] p=0,0109 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | |
| I | 95/98 (96,9%) | 87/103 (84,5%) | 5,824 [1,640; 20,674] p=0,0026 | 1,148 [1,049; 1,256] p=0,0027 | 12,5% [4,7%; 20,3%] p=0,0017 |
| II | 154/163 (94,5%) | 128/156 (82,1%) | 3,743 [1,704; 8,221] p=0,0005 | 1,151 [1,061; 1,250] p=0,0008 | 12,4% [5,5%; 19,4%] p=0,0005 |
| III | 93/107 (86,9%) | 86/110 (78,2%) | 1,854 [0,901; 3,814] p=0,0913 | 1,112 [0,983; 1,257] p=0,0917 | 8,7% [-1,3%; 18,8%] p=0,0875 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | |

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

| | D-Rd | Rd | D-Rd vs. Rd | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert |
| IgG | 209/225 (92,9%) | 191/231 (82,7%) | 2,736 [1,483; 5,045] p=0,0009 | 1,123 [1,048; 1,204] p=0,0010 | 10,2% [4,3%; 16,1%] p=0,0007 |
| Nicht-IgG | 70/74 (94,6%) | 62/76 (81,6%) | 3,952 [1,236; 12,638] p=0,0145 | 1,160 [1,029; 1,307] p=0,0155 | 13,0% [2,9%; 23,1%] p=0,0117 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | |
| Hochrisiko | 44/48 (91,7%) | 33/44 (75%) | 3,667 [1,072; 12,547] p=0,0316 | 1,222 [1,010; 1,479] p=0,0392 | 16,7% [1,7%; 31,7%] p=0,0294 |
| Standardrisiko | 253/271 (93,4%) | 228/279 (81,7%) | 3,144 [1,784; 5,539] p<0,0001 | 1,142 [1,072; 1,218] p<0,0001 | 11,6% [6,2%; 17,1%] p<0,0001 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 126/127 (99,2%) | 106/123 (86,2%) | 20,208 [2,645; 154,36] p<0,0001 | 1,151 [1,071; 1,238] p=0,0001 | 13,0% [6,7%; 19,3%] p<0,0001 |
| ECOG-PS 1 | 166/178 (93,3%) | 146/187 (78,1%) | 3,885 [1,967; 7,673] p<0,0001 | 1,194 [1,096; 1,301] p<0,0001 | 15,2% [8,2%; 22,2%] p<0,0001 |
| ECOG-PS ≥2 | 50/63 (79,4%) | 49/59 (83,1%) | 0,785 [0,315; 1,957] p=0,6045 | 0,956 [0,806; 1,134] p=0,6022 | -3,7% [-17,5%; 10,2%] p=0,6017 |
| Gesamtansprechrates - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | |
| EMA-Population | 281/305 (92,1%) | 252/307 (82,1%) | 2,555 [1,536; 4,250] p=0,0002 | 1,122 [1,055; 1,194] p=0,0002 | 10,0% [4,8%; 15,3%] p=0,0002 |
| Nicht EMA-Population | 61/63 (96,8%) | 49/62 (79%) | 8,092 [1,743; 37,574] p=0,0023 | 1,225 [1,070; 1,403] p=0,0034 | 17,8% [6,8%; 28,8%] p=0,0016 |

Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Alle | | | | | | |
| Alle | 342/368 (92,9%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 301/369 (81,6%) | 1,248 [1,084; 1,873] | 1,548 [1,318; 1,817] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 175/189 (92,6%) | 1,051 [1,018; 1,084] | 157/195 (80,5%) | 1,084 [1,051; 1,840] | 1,452 [1,166; 1,809] p=0,0009 | 0,0004 |
| weiblich | 167/179 (93,3%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 144/174 (82,8%) | 1,873 [1,150; 1,938] | 1,676 [1,337; 2,102] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 198/208 (95,2%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 170/208 (81,7%) | 1,216 [1,051; 1,906] | 1,699 [1,376; 2,097] p<0,0001 | <0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 144/160 (90,0%) | 1,051 [1,018; 1,117] | 131/161 (81,4%) | 1,807 [1,051; 1,906] | 1,411 [1,110; 1,792] p=0,0049 | 0,0029 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | |
| weiß | 314/336 (93,5%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 278/339 (82,0%) | 1,216 [1,084; 1,873] | 1,569 [1,331; 1,849] p<0,0001 | <0,0001 |
| andere | 28/32 (87,5%) | 1,117 [1,051; 1,906] | 23/30 (76,7%) | 1,906 [1,051; 2,168] | 1,503 [0,857; 2,638] p=0,1553 | 0,1411 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Region | | | | | | |
| Nordamerika | 91/101 (90,1%) | 1,051 [1,018; 1,183] | 79/102 (77,5%) | 1,216 [1,084; 1,906] | 1,568 [1,156; 2,128] p=0,0038 | 0,0022 |
| andere | 251/267 (94,0%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 222/267 (83,1%) | 1,413 [1,051; 1,906] | 1,563 [1,299; 1,879] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | |
| >60 ml/min | 196/206 (95,1%) | 1,051 [1,051; 1,084] | 189/227 (83,3%) | 1,150 [1,051; 1,873] | 1,546 [1,260; 1,896] p<0,0001 | <0,0001 |
| ≤60 ml/min | 146/162 (90,1%) | 1,051 [1,018; 1,084] | 112/142 (78,9%) | 1,873 [1,084; 1,938] | 1,578 [1,230; 2,024] p=0,0003 | 0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 312/335 (93,1%) | 1,051 [1,051; 1,084] | 281/340 (82,6%) | 1,183 [1,084; 1,873] | 1,484 [1,260; 1,748] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt | 29/31 (93,5%) | 1,018 [0,986; 1,051] | 20/29 (69,0%) | 2,891 [1,051; 3,745] | 2,524 [1,383; 4,607] p=0,0026 | 0,0007 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | |
| I | 95/98 (96,9%) | 1,101 [1,051; 1,807] | 87/103 (84,5%) | 1,117 [1,051; 1,906] | 1,422 [1,054; 1,917] p=0,0210 | 0,0147 |
| II | 154/163 (94,5%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 128/156 (82,1%) | 1,807 [1,051; 1,906] | 1,675 [1,318; 2,130] p<0,0001 | <0,0001 |
| III | 93/107 (86,9%) | 1,051 [1,018; 1,117] | 86/110 (78,2%) | 1,413 [1,084; 1,938] | 1,528 [1,136; 2,056] p=0,0051 | 0,0031 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 209/225 (92,9%) | 1,051 [1,051; 1,084] | 191/231 (82,7%) | 1,873 [1,183; 1,906] | 1,649 [1,349; 2,016] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht-IgG | 70/74 (94,6%) | 1,018 [0,986; 1,117] | 62/76 (81,6%) | 1,084 [1,018; 1,873] | 1,665 [1,173; 2,364] p=0,0043 | 0,0022 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | |
| Hochrisiko | 44/48 (91,7%) | 1,051 [0,986; 1,117] | 33/44 (75,0%) | 1,216 [1,018; 2,825] | 1,550 [0,981; 2,449] p=0,0603 | 0,0439 |
| Standardrisiko | 253/271 (93,4%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 228/279 (81,7%) | 1,216 [1,051; 1,906] | 1,602 [1,335; 1,923] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 126/127 (99,2%) | 1,051 [1,018; 1,084] | 106/123 (86,2%) | 1,265 [1,018; 1,906] | 1,789 [1,364; 2,346] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS 1 | 166/178 (93,3%) | 1,051 [1,018; 1,117] | 146/187 (78,1%) | 1,873 [1,117; 1,938] | 1,673 [1,333; 2,099] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS ≥2 | 50/63 (79,4%) | 1,051 [1,018; 1,216] | 49/59 (83,1%) | 1,084 [1,018; 1,150] | 1,047 [0,705; 1,555] p=0,8213 | 0,8114 |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population | 281/305 (92,1%) | 1,051 [1,018; 1,051] | 252/307 (82,1%) | 1,281 [1,084; 1,873] | 1,507 [1,269; 1,790] p<0,0001 | <0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 61/63 (96,8%) | 1,051 [1,051; 1,150] | 49/62 (79,0%) | 1,183 [1,051; 2,070] | 1,877 [1,259; 2,798] p=0,0020 | 0,0009 |

Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Alle | | | | | | |
| Alle | 109/342 (31,9%) | NA [NA; NA] | 146/301 (48,5%) | 43,893 [37,749; 52,862] | 0,498 [0,387; 0,641] p<0,0001 | <0,0001 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 49/175 (28,0%) | NA [NA; NA] | 74/157 (47,1%) | 49,248 [38,177; 54,374] | 0,473 [0,329; 0,679] p<0,0001 | <0,0001 |
| weiblich | 60/167 (35,9%) | NA [NA; NA] | 72/144 (50,0%) | 41,199 [33,610; 52,862] | 0,536 [0,380; 0,757] p=0,0004 | 0,0003 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 60/198 (30,3%) | NA [NA; NA] | 87/170 (51,2%) | 43,696 [34,661; 53,585] | 0,465 [0,334; 0,647] p<0,0001 | <0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 49/144 (34,0%) | NA [55,688; NA] | 59/131 (45,0%) | 43,893 [31,934; NA] | 0,568 [0,388; 0,831] p=0,0036 | 0,0032 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Ethnie | | | | | | |
| weiß | 102/314 (32,5%) | NA [NA; NA] | 134/278 (48,2%) | 44,320 [37,749; 52,862] | 0,509 [0,393; 0,660] p<0,0001 | <0,0001 |
| andere | 7/28 (25,0%) | NA [NA; NA] | 12/23 (52,2%) | 37,979 [15,376; NA] | 0,438 [0,172; 1,113] p=0,0827 | 0,0743 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Region | | | | | | |
| Nordamerika | 30/91 (33,0%) | NA [52,895; NA] | 39/79 (49,4%) | 34,661 [25,331; 52,600] | 0,464 [0,287; 0,752] p=0,0018 | 0,0014 |
| andere | 79/251 (31,5%) | NA [NA; NA] | 107/222 (48,2%) | 49,248 [39,819; 54,144] | 0,518 [0,387; 0,693] p<0,0001 | <0,0001 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | |
| >60 ml/min | 59/196 (30,1%) | NA [NA; NA] | 89/189 (47,1%) | 47,277 [37,749; 54,374] | 0,500 [0,359; 0,696] p<0,0001 | <0,0001 |
| ≤60 ml/min | 50/146 (34,2%) | NA [57,823; NA] | 57/112 (50,9%) | 39,228 [30,817; 53,618] | 0,504 [0,344; 0,738] p=0,0004 | 0,0003 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 96/312 (30,8%) | NA [NA; NA] | 139/281 (49,5%) | 41,659 [36,205; 52,600] | 0,461 [0,355; 0,599] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt | 13/29 (44,8%) | 42,809 [16,460; NA] | 7/20 (35,0%) | NA [18,431; NA] | 1,476 [0,587; 3,714] p=0,4077 | 0,4048 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | |
| I | 27/95 (28,4%) | NA [NA; NA] | 35/87 (40,2%) | NA [46,489; NA] | 0,614 [0,372; 1,015] p=0,0571 | 0,0546 |
| II | 47/154 (30,5%) | NA [NA; NA] | 69/128 (53,9%) | 40,148 [29,109; 52,600] | 0,407 [0,280; 0,592] p<0,0001 | <0,0001 |
| III | 35/93 (37,6%) | NA [52,895; NA] | 42/86 (48,8%) | 34,366 [25,331; 52,862] | 0,578 [0,368; 0,908] p=0,0173 | 0,016 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 74/209 (35,4%) | NA [NA; NA] | 83/191 (43,5%) | 53,585 [41,659; NA] | 0,703 [0,514; 0,963] p=0,0280 | 0,0272 |
| Nicht-IgG | 20/70 (28,6%) | NA [55,688; NA] | 37/62 (59,7%) | 25,955 [19,351; 44,320] | 0,280 [0,160; 0,491] p<0,0001 | <0,0001 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | |
| Hochrisiko | 22/44 (50,0%) | 47,409 [24,903; NA] | 21/33 (63,6%) | 29,536 [19,187; 43,893] | 0,648 [0,354; 1,186] p=0,1591 | 0,156 |
| Standardrisiko | 73/253 (28,9%) | NA [NA; NA] | 113/228 (49,6%) | 41,659 [35,680; 52,600] | 0,427 [0,317; 0,574] p<0,0001 | <0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 42/126 (33,3%) | NA [57,823; NA] | 57/106 (53,8%) | 43,696 [34,661; 53,618] | 0,479 [0,321; 0,715] p=0,0003 | 0,0002 |
| ECOG-PS 1 | 50/166 (30,1%) | NA [NA; NA] | 69/146 (47,3%) | 50,136 [36,567; 54,144] | 0,503 [0,349; 0,725] p=0,0002 | 0,0002 |
| ECOG-PS ≥ 2 | 17/50 (34,0%) | NA [42,809; NA] | 20/49 (40,8%) | 39,819 [21,191; NA] | 0,584 [0,304; 1,122] p=0,1064 | 0,1023 |
| Dauer des Ansprechens - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population | 97/281 (34,5%) | NA [NA; NA] | 119/252 (47,2%) | 41,659 [36,567; 53,618] | 0,580 [0,443; 0,759] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 12/61 (19,7%) | NA [NA; NA] | 27/49 (55,1%) | 49,248 [31,244; 54,374] | 0,250 [0,126; 0,494] p<0,0001 | <0,0001 |

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Alle | | | | | | |
| Alle | 119/368 (32,3%) | NA [NA; NA] | 194/369 (52,6%) | 42,382 [33,544; 50,366] | 0,471 [0,374; 0,593] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 55/189 (29,1%) | NA [NA; NA] | 104/195 (53,3%) | 40,411 [29,339; 52,238] | 0,420 [0,302; 0,582] p<0,0001 | <0,0001 |
| weiblich | 64/179 (35,8%) | NA [NA; NA] | 90/174 (51,7%) | 42,908 [33,446; 52,468] | 0,515 [0,373; 0,710] p<0,0001 | <0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 64/208 (30,8%) | NA [NA; NA] | 115/208 (55,3%) | 39,688 [30,094; 52,238] | 0,422 [0,310; 0,573] p<0,0001 | <0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 55/160 (34,4%) | NA [57,199; NA] | 79/161 (49,1%) | 45,569 [32,460; 52,468] | 0,528 [0,373; 0,746] p=0,0003 | 0,0002 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | |
| weiß | 108/336 (32,1%) | NA [NA; NA] | 178/339 (52,5%) | 42,415 [34,793; 50,661] | 0,458 [0,360; 0,582] p<0,0001 | <0,0001 |
| andere | 11/32 (34,4%) | NA [35,450; NA] | 16/30 (53,3%) | 32,493 [17,478; NA] | 0,550 [0,255; 1,188] p=0,1280 | 0,1225 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Region | | | | | | |
| Nordamerika | 39/101 (38,6%) | NA [42,218; NA] | 56/102 (54,9%) | 32,460 [24,444; 42,382] | 0,517 [0,343; 0,781] p=0,0017 | 0,0014 |
| andere | 80/267 (30,0%) | NA [NA; NA] | 138/267 (51,7%) | 46,522 [38,078; 52,928] | 0,443 [0,336; 0,584] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | |
| >60 ml/min | 67/206 (32,5%) | NA [NA; NA] | 120/227 (52,9%) | 42,382 [32,559; 54,669] | 0,469 [0,348; 0,634] p<0,0001 | <0,0001 |
| ≤60 ml/min | 52/162 (32,1%) | NA [NA; NA] | 74/142 (52,1%) | 40,739 [29,470; 50,628] | 0,457 [0,320; 0,652] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | |
| normal | 104/335 (31,0%) | NA [NA; NA] | 178/340 (52,4%) | 42,382 [33,544; 50,628] | 0,438 [0,344; 0,559] p<0,0001 | <0,0001 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 42,218 [18,168; NA] | 16/29 (55,2%) | 46,522 [17,380; NA] | 0,800 [0,395; 1,621] p=0,5364 | 0,5356 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | |
| I | 27/98 (27,6%) | NA [NA; NA] | 50/103 (48,5%) | 54,669 [45,602; NA] | 0,469 [0,293; 0,749] p=0,0015 | 0,0012 |
| II | 55/163 (33,7%) | NA [NA; NA] | 81/156 (51,9%) | 38,209 [29,207; 52,928] | 0,461 [0,327; 0,651] p<0,0001 | <0,0001 |
| III | 37/107 (34,6%) | NA [48,131; NA] | 63/110 (57,3%) | 29,470 [18,004; 42,448] | 0,461 [0,307; 0,693] p=0,0002 | 0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | HR [95 %-KI] p-Wert | Log-rank p-Wert |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | |
| IgG | 79/225 (35,1%) | NA [NA; NA] | 108/231 (46,8%) | 52,928 [42,908; 61,076] | 0,637 [0,476; 0,852] p=0,0024 | 0,0022 |
| Nicht-IgG | 22/74 (29,7%) | NA [59,138; NA] | 45/76 (59,2%) | 29,175 [19,680; 40,411] | 0,306 [0,183; 0,514] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | |
| Hochrisiko | 26/48 (54,2%) | 43,203 [20,731; NA] | 26/44 (59,1%) | 31,737 [17,708; 48,296] | 0,718 [0,415; 1,243] p=0,2366 | 0,2345 |
| Standardrisiko | 79/271 (29,2%) | NA [NA; NA] | 152/279 (54,5%) | 40,739 [32,460; 46,719] | 0,392 [0,298; 0,515] p<0,0001 | <0,0001 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 38/127 (29,9%) | NA [NA; NA] | 67/123 (54,5%) | 49,314 [38,209; 57,758] | 0,418 [0,281; 0,623] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS 1 | 54/178 (30,3%) | NA [NA; NA] | 101/187 (54,0%) | 38,078 [29,043; 46,719] | 0,417 [0,299; 0,581] p<0,0001 | <0,0001 |
| ECOG-PS ≥2 | 27/63 (42,9%) | 50,464 [35,450; NA] | 26/59 (44,1%) | 33,544 [22,571; NA] | 0,783 [0,455; 1,347] p=0,3773 | 0,3759 |
| Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | |
| EMA-Population | 106/305 (34,8%) | NA [NA; NA] | 157/307 (51,1%) | 42,415 [32,559; 50,858] | 0,528 [0,412; 0,676] p<0,0001 | <0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 13/63 (20,6%) | NA [NA; NA] | 37/62 (59,7%) | 39,688 [25,462; 55,524] | 0,236 [0,125; 0,445] p<0,0001 | <0,0001 |

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

Morbidität – EQ-5D VAS – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 230/368 (62,5%) | 4,961 [4,698; 7,622] | 209/369 (56,6%) | 5,388 [4,731; 7,622] | 1,283 [0,952; 1,730] p=0,1020 | 1,103 [0,981; 1,241] p=0,1020 | 5,9% [-1,1%; 12,8%] p=0,1008 | 0,978 [0,809; 1,182] p=0,8152 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 109/189 (57,7%) | 4,797 [4,665; 8,411] | 101/195 (51,8%) | 7,392 [4,698; 10,185] | 1,268 [0,848; 1,897] p=0,2480 | 1,113 [0,928; 1,336] p=0,2480 | 5,9% [-4,1%; 15,8%] p=0,2465 | 1,012 [0,772; 1,327] p=0,9306 |
| weiblich | 121/179 (67,6%) | 5,125 [4,698; 7,655] | 108/174 (62,1%) | 4,862 [4,600; 7,491] | 1,275 [0,823; 1,975] p=0,2773 | 1,089 [0,933; 1,271] p=0,2781 | 5,5% [-4,4%; 15,5%] p=0,2761 | 0,959 [0,740; 1,243] p=0,7508 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 136/208 (65,4%) | 4,797 [4,665; 7,458] | 116/208 (55,8%) | 4,764 [4,600; 7,491] | 1,498 [1,009; 2,225] p=0,0451 | 1,172 [1,003; 1,371] p=0,0461 | 9,6% [0,3%; 19,0%] p=0,0438 | 1,049 [0,819; 1,344] p=0,7036 |
| Alter ≥75 Jahre | 94/160 (58,8%) | 7,458 [4,665; 10,218] | 93/161 (57,8%) | 7,458 [4,731; 8,575] | 1,041 [0,668; 1,623] p=0,8581 | 1,017 [0,845; 1,224] p=0,8578 | 1,0% [-9,8%; 11,8%] p=0,8578 | 0,914 [0,685; 1,218] p=0,5380 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 213/336 (63,4%) | 4,895 [4,698; 7,491] | 193/339 (56,9%) | 5,290 [4,698; 7,655] | 1,310 [0,962; 1,784] p=0,0867 | 1,113 [0,984; 1,259] p=0,0872 | 6,5% [-0,9%; 13,8%] p=0,0858 | 1,012 [0,833; 1,230] p=0,9050 |
| andere | 17/32 (53,1%) | 8,411 [4,698; NA] | 16/30 (53,3%) | 7,425 [2,464; 22,242] | 0,992 [0,365; 2,691] p=0,9870 | 0,996 [0,625; 1,589] p=0,9869 | -0,2% [-25,1%; 24,6%] p=0,9869 | 0,728 [0,364; 1,454] p=0,3681 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 52/101 (51,5%) | 10,251 [5,125; 27,565] | 47/102 (46,1%) | 6,702 [4,567; NA] | 1,242 [0,716; 2,155] p=0,4421 | 1,117 [0,842; 1,482] p=0,4417 | 5,4% [-8,3%; 19,1%] p=0,4403 | 0,957 [0,645; 1,421] p=0,8281 |
| andere | 178/267 (66,7%) | 4,731 [4,665; 5,224] | 162/267 (60,7%) | 5,290 [4,698; 7,655] | 1,296 [0,910; 1,846] p=0,1504 | 1,099 [0,966; 1,249] p=0,1509 | 6,0% [-2,2%; 14,1%] p=0,1492 | 1,007 [0,814; 1,246] p=0,9471 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 133/206 (64,6%) | 4,797 [4,665; 7,655] | 130/227 (57,3%) | 7,392 [4,698; 7,918] | 1,359 [0,922; 2,004] p=0,1210 | 1,127 [0,969; 1,311] p=0,1202 | 7,3% [-1,9%; 16,5%] p=0,1189 | 1,048 [0,823; 1,335] p=0,7014 |
| ≤60 ml/min | 97/162 (59,9%) | 7,458 [4,698; 8,444] | 79/142 (55,6%) | 4,764 [4,600; 7,918] | 1,190 [0,754; 1,878] p=0,4555 | 1,076 [0,887; 1,306] p=0,4567 | 4,2% [-6,9%; 15,4%] p=0,4547 | 0,909 [0,675; 1,223] p=0,5272 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 214/335 (63,9%) | 4,895 [4,698; 7,655] | 193/340 (56,8%) | 5,290 [4,698; 7,622] | 1,347 [0,989; 1,836] p=0,0591 | 1,125 [0,995; 1,272] p=0,0595 | 7,1% [-0,2%; 14,5%] p=0,0581 | 0,998 [0,822; 1,213] p=0,9857 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 5,125 [1,938; NA] | 16/29 (55,2%) | 7,392 [1,971; 28,682] | 0,762 [0,276; 2,103] p=0,6022 | 0,877 [0,537; 1,431] p=0,5994 | -6,8% [-32,0%; 18,5%] p=0,5983 | 0,895 [0,442; 1,814] p=0,7584 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 68/98 (69,4%) | 4,731 [2,136; 10,415] | 52/103 (50,5%) | 10,251 [7,425; 50,825] | 2,223 [1,248; 3,961] p=0,0064 | 1,374 [1,090; 1,733] p=0,0072 | 18,9% [5,6%; 32,2%] p=0,0053 | 1,415 [0,985; 2,031] p=0,0600 |
| II | 100/163 (61,3%) | 7,622 [4,797; 10,251] | 93/156 (59,6%) | 4,862 [4,632; 7,589] | 1,075 [0,686; 1,685] p=0,7518 | 1,029 [0,862; 1,229] p=0,7516 | 1,7% [-9,0%; 12,5%] p=0,7514 | 0,852 [0,642; 1,131] p=0,2679 |
| III | 62/107 (57,9%) | 4,698 [1,971; 7,425] | 64/110 (58,2%) | 4,665 [2,103; 5,290] | 0,990 [0,577; 1,698] p=0,9717 | 0,996 [0,794; 1,249] p=0,9717 | -0,2% [-13,4%; 12,9%] p=0,9717 | 0,844 [0,595; 1,198] p=0,3421 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| IgG | 138/225 (61,3%) | 7,425 [4,731; 8,509] | 133/231 (57,6%) | 7,425 [4,731; 7,918] | 1,169 [0,804; 1,699] p=0,4144 | 1,065 [0,915; 1,240] p=0,4141 | 3,8% [-5,2%; 12,8%] p=0,4135 | 0,972 [0,766; 1,234] p=0,8176 |
| Nicht-IgG | 51/74 (68,9%) | 4,698 [4,632; 7,458] | 40/76 (52,6%) | 7,392 [2,103; 22,242] | 1,996 [1,024; 3,889] p=0,0419 | 1,309 [1,007; 1,703] p=0,0441 | 16,3% [0,9%; 31,7%] p=0,0382 | 1,189 [0,785; 1,802] p=0,4146 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 26/48 (54,2%) | 7,458 [4,698; 15,803] | 25/44 (56,8%) | 4,797 [2,004; 28,945] | 0,898 [0,394; 2,047] p=0,7993 | 0,953 [0,661; 1,375] p=0,7981 | -2,7% [-23,0%; 17,7%] p=0,7981 | 0,867 [0,500; 1,502] p=0,6109 |
| Standardrisiko | 169/271 (62,4%) | 4,961 [4,698; 7,984] | 158/279 (56,6%) | 4,895 [4,698; 7,589] | 1,269 [0,902; 1,785] p=0,1715 | 1,101 [0,959; 1,264] p=0,1716 | 5,7% [-2,5%; 13,9%] p=0,1703 | 0,958 [0,771; 1,190] p=0,6974 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 67/127 (52,8%) | 16,230 [7,458; 54,505] | 59/123 (48,0%) | 28,945 [7,688; NA] | 1,211 [0,737; 1,990] p=0,4499 | 1,100 [0,859; 1,408] p=0,4501 | 4,8% [-7,6%; 17,2%] p=0,4485 | 0,964 [0,679; 1,368] p=0,8359 |
| ECOG-PS 1 | 119/178 (66,9%) | 4,698 [2,070; 7,655] | 114/187 (61,0%) | 4,731 [4,600; 6,702] | 1,292 [0,841; 1,983] p=0,2423 | 1,097 [0,940; 1,280] p=0,2417 | 5,9% [-3,9%; 15,7%] p=0,2403 | 0,941 [0,727; 1,217] p=0,6434 |
| ECOG-PS ≥2 | 44/63 (69,8%) | 2,119 [1,971; 4,698] | 36/59 (61,0%) | 2,727 [1,971; 7,392] | 1,480 [0,699; 3,134] p=0,3073 | 1,145 [0,882; 1,485] p=0,3097 | 8,8% [-8,0%; 25,7%] p=0,3042 | 1,330 [0,853; 2,074] p=0,2076 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 189/305 (62,0%) | 4,895 [4,698; 7,655] | 176/307 (57,3%) | 5,388 [4,731; 7,786] | 1,213 [0,878; 1,676] p=0,2426 | 1,081 [0,949; 1,232] p=0,2428 | 4,6% [-3,1%; 12,4%] p=0,2417 | 1,015 [0,826; 1,246] p=0,8884 |
| Nicht EMA-Population | 41/63 (65,1%) | 7,425 [2,136; 15,934] | 33/62 (53,2%) | 4,698 [2,004; 10,316] | 1,638 [0,798; 3,362] p=0,1793 | 1,223 [0,910; 1,643] p=0,1819 | 11,9% [-5,3%; 29,0%] p=0,1746 | 0,891 [0,563; 1,410] p=0,6224 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 211/368 (57,3%) | 7,688 [5,027; 10,185] | 193/369 (52,3%) | 7,589 [4,895; 10,185] | 1,233 [0,918; 1,656] p=0,1647 | 1,096 [0,963; 1,247] p=0,1646 | 5,0% [-2,0%; 12,1%] p=0,1635 | 0,969 [0,796; 1,180] p=0,7554 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 98/189 (51,9%) | 8,049 [4,797; 27,105] | 89/195 (45,6%) | 10,152 [4,862; 19,450] | 1,283 [0,859; 1,915] p=0,2241 | 1,136 [0,925; 1,396] p=0,2242 | 6,2% [-3,8%; 16,2%] p=0,2226 | 0,999 [0,749; 1,331] p=0,9933 |
| weiblich | 113/179 (63,1%) | 7,458 [4,797; 8,444] | 104/174 (59,8%) | 7,392 [4,731; 7,984] | 1,152 [0,750; 1,770] p=0,5174 | 1,056 [0,895; 1,246] p=0,5174 | 3,4% [-6,8%; 13,5%] p=0,5167 | 0,933 [0,714; 1,218] p=0,6102 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 125/208 (60,1%) | 7,458 [4,731; 10,185] | 106/208 (51,0%) | 7,392 [4,698; 10,316] | 1,449 [0,983; 2,137] p=0,0612 | 1,179 [0,992; 1,402] p=0,0622 | 9,1% [-0,4%; 18,6%] p=0,0598 | 1,044 [0,806; 1,353] p=0,7446 |
| Alter ≥75 Jahre | 86/160 (53,8%) | 8,016 [4,895; 21,421] | 87/161 (54,0%) | 7,885 [5,290; 10,218] | 0,989 [0,637; 1,533] p=0,9589 | 0,995 [0,812; 1,218] p=0,9588 | -0,3% [-11,2%; 10,6%] p=0,9588 | 0,875 [0,649; 1,180] p=0,3825 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 197/336 (58,6%) | 7,655 [4,961; 8,509] | 178/339 (52,5%) | 7,589 [4,862; 10,185] | 1,282 [0,946; 1,738] p=0,1097 | 1,117 [0,975; 1,278] p=0,1101 | 6,1% [-1,4%; 13,6%] p=0,1087 | 0,993 [0,811; 1,217] p=0,9479 |
| andere | 14/32 (43,8%) | 27,105 [4,698; NA] | 15/30 (50,0%) | 7,786 [3,088; 22,242] | 0,778 [0,286; 2,114] p=0,6249 | 0,875 [0,514; 1,489] p=0,6224 | -6,3% [-31,1%; 18,6%] p=0,6215 | 0,693 [0,331; 1,450] p=0,3297 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 43/101 (42,6%) | 27,565 [8,082; NA] | 43/102 (42,2%) | 10,152 [4,731; NA] | 1,017 [0,583; 1,775] p=0,9521 | 1,010 [0,733; 1,392] p=0,9520 | 0,4% [-13,2%; 14,0%] p=0,9520 | 0,855 [0,559; 1,306] p=0,4684 |
| andere | 168/267 (62,9%) | 5,125 [4,698; 7,655] | 150/267 (56,2%) | 7,425 [4,862; 8,575] | 1,324 [0,936; 1,872] p=0,1128 | 1,120 [0,973; 1,289] p=0,1135 | 6,7% [-1,6%; 15,0%] p=0,1116 | 1,009 [0,810; 1,258] p=0,9337 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| >60 ml/min | 123/206 (59,7%) | 7,655 [4,797; 10,218] | 121/227 (53,3%) | 7,622 [5,388; 10,218] | 1,298 [0,887; 1,901] p=0,1801 | 1,120 [0,949; 1,322] p=0,1792 | 6,4% [-2,9%; 15,7%] p=0,1783 | 1,022 [0,795; 1,314] p=0,8653 |
| ≤60 ml/min | 88/162 (54,3%) | 7,852 [5,125; 15,737] | 72/142 (50,7%) | 7,392 [4,731; 10,251] | 1,156 [0,736; 1,816] p=0,5293 | 1,071 [0,864; 1,328] p=0,5300 | 3,6% [-7,6%; 14,9%] p=0,5284 | 0,899 [0,658; 1,227] p=0,5013 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 197/335 (58,8%) | 7,655 [4,961; 10,185] | 178/340 (52,4%) | 7,589 [4,862; 10,152] | 1,299 [0,958; 1,761] p=0,0919 | 1,123 [0,981; 1,286] p=0,0923 | 6,5% [-1,0%; 13,9%] p=0,0909 | 0,982 [0,801; 1,203] p=0,8587 |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9%) | 7,852 [1,938; NA] | 15/29 (51,7%) | 7,885 [1,971; 28,945] | 0,674 [0,243; 1,868] p=0,4514 | 0,811 [0,471; 1,396] p=0,4492 | -9,8% [-34,9%; 15,4%] p=0,4455 | 0,821 [0,390; 1,728] p=0,6040 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 62/98 (63,3%) | 7,721 [4,698; 27,105] | 49/103 (47,6%) | 15,671 [7,458; 53,454] | 1,898 [1,080; 3,336] p=0,0257 | 1,330 [1,033; 1,712] p=0,0270 | 15,7% [2,1%; 29,3%] p=0,0234 | 1,302 [0,895; 1,894] p=0,1675 |
| II | 91/163 (55,8%) | 8,082 [7,458; 21,257] | 87/156 (55,8%) | 7,392 [4,698; 10,185] | 1,002 [0,644; 1,560] p=0,9916 | 1,001 [0,823; 1,217] p=0,9915 | 0,1% [-10,8%; 11,0%] p=0,9915 | 0,830 [0,618; 1,114] p=0,2141 |
| III | 58/107 (54,2%) | 4,830 [2,070; 7,918] | 57/110 (51,8%) | 4,731 [3,285; 7,655] | 1,101 [0,646; 1,876] p=0,7252 | 1,046 [0,814; 1,344] p=0,7246 | 2,4% [-10,9%; 15,7%] p=0,7245 | 0,904 [0,627; 1,304] p=0,5901 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 128/225 (56,9%) | 7,721 [5,125; 15,737] | 122/231 (52,8%) | 7,655 [4,862; 10,185] | 1,179 [0,815; 1,706] p=0,3825 | 1,077 [0,912; 1,273] p=0,3822 | 4,1% [-5,1%; 13,2%] p=0,3816 | 0,975 [0,761; 1,250] p=0,8428 |
| Nicht-IgG | 46/74 (62,2%) | 4,895 [4,665; 10,415] | 39/76 (51,3%) | 7,984 [4,632; 28,682] | 1,559 [0,813; 2,987] p=0,1816 | 1,211 [0,914; 1,606] p=0,1827 | 10,8% [-4,9%; 26,6%] p=0,1774 | 1,086 [0,707; 1,667] p=0,7073 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 26/48 (54,2%) | 7,655 [4,698; 16,230] | 23/44 (52,3%) | 7,458 [2,004; NA] | 1,079 [0,475; 2,450] p=0,8565 | 1,036 [0,706; 1,521] p=0,8558 | 1,9% [-18,5%; 22,3%] p=0,8557 | 1,029 [0,587; 1,804] p=0,9214 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Standardrisiko | 151/271 (55,7%) | 8,049 [5,224; 11,105] | 147/279 (52,7%) | 7,392 [4,764; 10,152] | 1,130 [0,808; 1,581] p=0,4760 | 1,058 [0,907; 1,233] p=0,4757 | 3,0% [-5,3%; 11,4%] p=0,4754 | 0,890 [0,708; 1,117] p=0,3138 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 55/127 (43,3%) | 54,505 [16,230; NA] | 51/123 (41,5%) | 48,197 [10,251; NA] | 1,078 [0,653; 1,781] p=0,7685 | 1,044 [0,782; 1,395] p=0,7682 | 1,8% [-10,4%; 14,1%] p=0,7680 | 0,894 [0,611; 1,309] p=0,5648 |
| ECOG-PS 1 | 113/178 (63,5%) | 4,862 [4,665; 8,016] | 107/187 (57,2%) | 4,862 [4,665; 7,589] | 1,300 [0,853; 1,980] p=0,2222 | 1,109 [0,939; 1,311] p=0,2218 | 6,3% [-3,8%; 16,3%] p=0,2203 | 0,934 [0,717; 1,218] p=0,6159 |
| ECOG-PS ≥2 | 43/63 (68,3%) | 4,632 [1,971; 4,731] | 35/59 (59,3%) | 4,665 [2,004; 7,425] | 1,474 [0,702; 3,098] p=0,3065 | 1,151 [0,878; 1,508] p=0,3090 | 8,9% [-8,1%; 25,9%] p=0,3033 | 1,353 [0,864; 2,120] p=0,1864 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 172/305 (56,4%) | 7,655 [4,895; 8,509] | 163/307 (53,1%) | 7,589 [4,862; 10,185] | 1,142 [0,831; 1,571] p=0,4127 | 1,062 [0,920; 1,227] p=0,4126 | 3,3% [-4,6%; 11,2%] p=0,4121 | 0,982 [0,792; 1,216] p=0,8653 |
| Nicht EMA-Population | 39/63 (61,9%) | 10,218 [4,698; 27,105] | 30/62 (48,4%) | 7,458 [3,088; 33,676] | 1,733 [0,851; 3,532] p=0,1302 | 1,279 [0,927; 1,765] p=0,1336 | 13,5% [-3,8%; 30,8%] p=0,1252 | 0,921 [0,572; 1,483] p=0,7349 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 169/368 (45,9%) | 27,565 [10,349; 49,511] | 155/369 (42,0%) | 21,224 [8,345; 43,433] | 1,180 [0,877; 1,586] p=0,2763 | 1,094 [0,931; 1,284] p=0,2749 | 3,9% [-3,1%; 11,0%] p=0,2739 | 0,965 [0,775; 1,202] p=0,7513 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 78/189 (41,3%) | 49,511 [10,875; NA] | 71/195 (36,4%) | 38,669 [8,575; NA] | 1,227 [0,814; 1,851] p=0,3292 | 1,133 [0,881; 1,458] p=0,3292 | 4,9% [-4,9%; 14,6%] p=0,3281 | 1,003 [0,727; 1,384] p=0,9873 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 91/179 (50,8%) | 16,493 [7,885; 38,735] | 84/174 (48,3%) | 10,349 [7,458; 28,682] | 1,108 [0,730; 1,682] p=0,6308 | 1,053 [0,853; 1,300] p=0,6305 | 2,6% [-7,9%; 13,0%] p=0,6301 | 0,915 [0,680; 1,232] p=0,5602 |
| EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 101/208 (48,6%) | 16,920 [7,721; 47,869] | 91/208 (43,8%) | 15,803 [7,491; 33,248] | 1,214 [0,825; 1,785] p=0,3259 | 1,110 [0,901; 1,367] p=0,3261 | 4,8% [-4,8%; 14,4%] p=0,3248 | 0,958 [0,721; 1,272] p=0,7666 |
| Alter \geq 75 Jahre | 68/160 (42,5%) | 38,439 [10,218; NA] | 64/161 (39,8%) | 28,649 [8,575; NA] | 1,120 [0,718; 1,748] p=0,6174 | 1,069 [0,823; 1,389] p=0,6170 | 2,7% [-8,0%; 13,5%] p=0,6167 | 0,948 [0,673; 1,336] p=0,7613 |
| EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 159/336 (47,3%) | 23,228 [10,185; 47,869] | 142/339 (41,9%) | 21,421 [8,575; 43,532] | 1,246 [0,920; 1,689] p=0,1559 | 1,130 [0,954; 1,337] p=0,1564 | 5,4% [-2,1%; 12,9%] p=0,1550 | 0,995 [0,794; 1,249] p=0,9687 |
| andere | 10/32 (31,3%) | NA [4,698; NA] | 13/30 (43,3%) | 7,885 [4,731; NA] | 0,594 [0,210; 1,681] p=0,3289 | 0,721 [0,374; 1,391] p=0,3294 | -12,1% [-36,0%; 11,8%] p=0,3222 | 0,596 [0,259; 1,370] p=0,2227 |
| EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 32/101 (31,7%) | NA [40,969; NA] | 33/102 (32,4%) | NA [7,622; NA] | 0,970 [0,538; 1,749] p=0,9187 | 0,979 [0,656; 1,462] p=0,9185 | -0,7% [-13,5%; 12,2%] p=0,9185 | 0,818 [0,502; 1,334] p=0,4216 |
| andere | 137/267 (51,3%) | 10,251 [7,491; 32,920] | 122/267 (45,7%) | 15,803 [7,786; 28,682] | 1,253 [0,892; 1,760] p=0,1944 | 1,123 [0,942; 1,338] p=0,1950 | 5,6% [-2,8%; 14,1%] p=0,1933 | 1,000 [0,783; 1,277] p=1,0000 |
| EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 99/206 (48,1%) | 27,565 [8,148; 48,789] | 98/227 (43,2%) | 21,257 [7,885; 45,602] | 1,218 [0,834; 1,779] p=0,3084 | 1,113 [0,906; 1,368] p=0,3076 | 4,9% [-4,5%; 14,3%] p=0,3075 | 0,985 [0,745; 1,304] p=0,9185 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ≤60 ml/min | 99/206 (48,1%) | 27,565 [8,148; 48,789] | 98/227 (43,2%) | 21,257 [7,885; 45,602] | 1,218 [0,834; 1,779] p=0,3084 | 1,113 [0,906; 1,368] p=0,3076 | 4,9% [-4,5%; 14,3%] p=0,3075 | 0,985 [0,745; 1,304] p=0,9185 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 157/335 (46,9%) | 27,565 [10,218; 49,511] | 144/340 (42,4%) | 20,107 [7,852; 43,532] | 1,201 [0,886; 1,627] p=0,2386 | 1,107 [0,935; 1,310] p=0,2388 | 4,5% [-3,0%; 12,0%] p=0,2378 | 0,954 [0,760; 1,197] p=0,6828 |
| beeinträchtigt | 12/31 (38,7%) | 17,511 [4,698; NA] | 11/29 (37,9%) | 28,583 [7,885; NA] | 1,033 [0,365; 2,929] p=0,9510 | 1,021 [0,537; 1,940] p=0,9506 | 0,8% [-23,8%; 25,4%] p=0,9506 | 1,086 [0,478; 2,463] p=0,8443 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 48/98 (49,0%) | 43,795 [10,875; NA] | 42/103 (40,8%) | 43,532 [8,575; NA] | 1,394 [0,798; 2,436] p=0,2436 | 1,201 [0,883; 1,635] p=0,2438 | 8,2% [-5,5%; 21,9%] p=0,2410 | 1,068 [0,705; 1,616] p=0,7567 |
| II | 71/163 (43,6%) | 38,735 [10,185; NA] | 62/156 (39,7%) | 33,248 [7,786; NA] | 1,170 [0,749; 1,827] p=0,4904 | 1,096 [0,845; 1,422] p=0,4905 | 3,8% [-7,0%; 14,6%] p=0,4893 | 0,956 [0,680; 1,346] p=0,7983 |
| III | 50/107 (46,7%) | 7,918 [4,698; 36,665] | 51/110 (46,4%) | 7,622 [5,092; 19,450] | 1,015 [0,595; 1,730] p=0,9571 | 1,008 [0,758; 1,340] p=0,9570 | 0,4% [-12,9%; 13,6%] p=0,9570 | 0,874 [0,591; 1,293] p=0,5000 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 101/225 (44,9%) | 38,735 [10,185; NA] | 93/231 (40,3%) | 28,583 [8,575; NA] | 1,209 [0,833; 1,753] p=0,3180 | 1,115 [0,901; 1,381] p=0,3180 | 4,6% [-4,4%; 13,7%] p=0,3171 | 1,026 [0,774; 1,360] p=0,8598 |
| Nicht-IgG | 35/74 (47,3%) | 21,848 [7,458; NA] | 35/76 (46,1%) | 21,224 [4,961; 38,669] | 1,051 [0,553; 1,997] p=0,8790 | 1,027 [0,729; 1,446] p=0,8786 | 1,2% [-14,7%; 17,2%] p=0,8786 | 0,835 [0,521; 1,337] p=0,4528 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: Zytopenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 23/48 (47,9%) | 10,842 [4,698; NA] | 17/44 (38,6%) | NA [5,848; NA] | 1,461 [0,637; 3,351] p=0,3724 | 1,240 [0,771; 1,994] p=0,3744 | 9,3% [-10,9%; 29,4%] p=0,3671 | 1,266 [0,676; 2,372] p=0,4618 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Standardrisiko | 114/271 (42,1%) | 48,789 [16,591; NA] | 120/279 (43,0%) | 15,803 [7,589; 38,669] | 0,962 [0,686; 1,349] p=0,8230 | 0,978 [0,805; 1,188] p=0,8228 | -0,9% [-9,2%; 7,3%] p=0,8228 | 0,796 [0,615; 1,030] p=0,0822 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 37/127 (29,1%) | NA [NA; NA] | 39/123 (31,7%) | NA [46,324; NA] | 0,885 [0,516; 1,518] p=0,6590 | 0,919 [0,631; 1,337] p=0,6584 | -2,6% [-14,0%; 8,8%] p=0,6583 | 0,777 [0,495; 1,220] p=0,2732 |
| ECOG-PS 1 | 95/178 (53,4%) | 7,918 [4,797; 28,747] | 82/187 (43,9%) | 10,218 [7,425; 28,583] | 1,466 [0,970; 2,214] p=0,0693 | 1,217 [0,984; 1,505] p=0,0700 | 9,5% [-0,7%; 19,7%] p=0,0677 | 1,036 [0,770; 1,394] p=0,8144 |
| ECOG-PS ≥2 | 37/63 (58,7%) | 4,632 [1,971; 8,148] | 34/59 (57,6%) | 7,392 [2,070; 7,622] | 1,046 [0,509; 2,149] p=0,9022 | 1,019 [0,754; 1,377] p=0,9018 | 1,1% [-16,4%; 18,6%] p=0,9018 | 1,029 [0,644; 1,644] p=0,9051 |
| EQ-5D VAS Verbesserung ≥Schwellenwert 15 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 140/305 (45,9%) | 23,228 [8,148; 49,511] | 132/307 (43,0%) | 19,450 [7,885; 43,532] | 1,125 [0,818; 1,548] p=0,4700 | 1,068 [0,894; 1,275] p=0,4698 | 2,9% [-5,0%; 10,8%] p=0,4694 | 0,981 [0,773; 1,245] p=0,8752 |
| Nicht EMA-Population | 29/63 (46,0%) | 43,795 [10,842; NA] | 23/62 (37,1%) | 28,682 [7,458; NA] | 1,446 [0,708; 2,956] p=0,3128 | 1,241 [0,815; 1,889] p=0,3141 | 8,9% [-8,3%; 26,1%] p=0,3088 | 0,868 [0,501; 1,503] p=0,6132 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 198/368 (53,8%) | 17,413 [10,152; 26,973] | 191/369 (51,8%) | 10,283 [7,524; 17,018] | 1,087 [0,807; 1,464] p=0,5834 | 1,038 [0,909; 1,185] p=0,5815 | 2,0% [-5,0%; 9,0%] p=0,5815 | 0,825 [0,674; 1,009] p=0,0617 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 106/189 (56,1%) | 15,803 [7,491; 23,031] | 107/195 (54,9%) | 7,556 [4,895; 15,704] | 1,050 [0,702; 1,571] p=0,8113 | 1,022 [0,854; 1,223] p=0,8110 | 1,2% [-8,7%; 11,2%] p=0,8110 | 0,774 [0,590; 1,013] p=0,0624 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 92/179 (51,4%) | 26,480 [7,819; 40,148] | 84/174 (48,3%) | 15,704 [9,265; 32,230] | 1,133 [0,746; 1,720] p=0,5582 | 1,065 [0,863; 1,313] p=0,5581 | 3,1% [-7,3%; 13,5%] p=0,5575 | 0,863 [0,640; 1,163] p=0,3325 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 105/208 (50,5%) | 22,604 [10,612; 46,324] | 105/208 (50,5%) | 10,119 [7,425; 17,018] | 1,000 [0,681; 1,469] p=1,0000 | 1,000 [0,827; 1,210] p=1,0000 | 0,0% [-9,6%; 9,6%] p=1,0000 | 0,728 [0,554; 0,957] p=0,0228 |
| Alter ≥75 Jahre | 93/160 (58,1%) | 8,115 [5,125; 24,345] | 86/161 (53,4%) | 10,448 [5,027; 24,312] | 1,211 [0,779; 1,882] p=0,3964 | 1,088 [0,895; 1,323] p=0,3963 | 4,7% [-6,1%; 15,6%] p=0,3951 | 0,949 [0,707; 1,274] p=0,7269 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 180/336 (53,6%) | 21,224 [10,218; 27,433] | 176/339 (51,9%) | 10,415 [7,425; 21,224] | 1,069 [0,790; 1,446] p=0,6672 | 1,032 [0,895; 1,190] p=0,6670 | 1,7% [-5,9%; 9,2%] p=0,6669 | 0,784 [0,636; 0,968] p=0,0233 |
| andere | 18/32 (56,3%) | 7,556 [2,168; 38,439] | 15/30 (50,0%) | 9,265 [2,464; NA] | 1,286 [0,473; 3,495] p=0,6249 | 1,125 [0,703; 1,801] p=0,6237 | 6,3% [-18,6%; 31,1%] p=0,6215 | 1,076 [0,542; 2,137] p=0,8342 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 58/101 (57,4%) | 10,448 [4,830; 23,031] | 47/102 (46,1%) | 10,185 [5,158; 21,257] | 1,578 [0,907; 2,747] p=0,1066 | 1,246 [0,952; 1,631] p=0,1085 | 11,3% [-2,3%; 25,0%] p=0,1035 | 1,005 [0,683; 1,480] p=0,9789 |
| andere | 140/267 (52,4%) | 21,552 [10,218; 33,544] | 144/267 (53,9%) | 10,415 [7,228; 21,848] | 0,942 [0,670; 1,323] p=0,7289 | 0,972 [0,829; 1,140] p=0,7287 | -1,5% [-10,0%; 7,0%] p=0,7286 | 0,752 [0,594; 0,950] p=0,0169 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| >60 ml/min | 112/206 (54,4%) | 16,066 [10,152; 32,197] | 124/227 (54,6%) | 9,265 [4,895; 15,704] | 0,990 [0,678; 1,445] p=0,9573 | 0,995 [0,838; 1,183] p=0,9573 | -0,3% [-9,6%; 9,1%] p=0,9573 | 0,747 [0,577; 0,967] p=0,0266 |
| ≤60 ml/min | 86/162 (53,1%) | 21,322 [7,458; 33,018] | 67/142 (47,2%) | 21,257 [7,556; 30,094] | 1,267 [0,807; 1,989] p=0,3052 | 1,125 [0,897; 1,411] p=0,3074 | 5,9% [-5,3%; 17,1%] p=0,3035 | 0,918 [0,666; 1,266] p=0,6037 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 181/335 (54,0%) | 18,990 [10,152; 28,189] | 173/340 (50,9%) | 10,448 [7,524; 21,224] | 1,135 [0,839; 1,535] p=0,4133 | 1,062 [0,920; 1,226] p=0,4131 | 3,1% [-4,4%; 10,7%] p=0,4127 | 0,806 [0,653; 0,994] p=0,0440 |
| beeinträchtigt | 16/31 (51,6%) | 15,803 [3,055; 23,031] | 18/29 (62,1%) | 8,476 [1,971; 37,552] | 0,652 [0,233; 1,824] p=0,4180 | 0,832 [0,533; 1,296] p=0,4154 | -10,5% [-35,4%; 14,5%] p=0,4110 | 0,884 [0,450; 1,737] p=0,7213 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 63/98 (64,3%) | 15,639 [7,458; 35,515] | 67/103 (65,0%) | 4,698 [4,600; 10,448] | 0,967 [0,542; 1,725] p=0,9102 | 0,988 [0,806; 1,213] p=0,9100 | -0,8% [-14,0%; 12,5%] p=0,9100 | 0,648 [0,459; 0,917] p=0,0142 |
| II | 92/163 (56,4%) | 10,152 [6,834; 24,345] | 84/156 (53,8%) | 10,415 [7,359; 24,312] | 1,111 [0,714; 1,727] p=0,6418 | 1,048 [0,860; 1,278] p=0,6416 | 2,6% [-8,3%; 13,5%] p=0,6412 | 0,871 [0,646; 1,174] p=0,3642 |
| fIII | 43/107 (40,2%) | 33,544 [18,990; NA] | 40/110 (36,4%) | 29,733 [9,265; NA] | 1,176 [0,680; 2,034] p=0,5632 | 1,105 [0,788; 1,550] p=0,5626 | 3,8% [-9,1%; 16,8%] p=0,5621 | 0,930 [0,603; 1,434] p=0,7421 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 117/225 (52,0%) | 10,448 [7,458; 26,776] | 122/231 (52,8%) | 9,265 [5,552; 17,018] | 0,968 [0,670; 1,398] p=0,8620 | 0,985 [0,827; 1,173] p=0,8619 | -0,8% [-10,0%; 8,4%] p=0,8619 | 0,846 [0,656; 1,091] p=0,1968 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht-IgG | 43/74 (58,1%) | 27,433 [10,251; 44,189] | 40/76 (52,6%) | 10,448 [4,764; 21,848] | 1,248 [0,655; 2,379] p=0,5014 | 1,104 [0,828; 1,472] p=0,5004 | 5,5% [-10,4%; 21,4%] p=0,4993 | 0,618 [0,396; 0,965] p=0,0342 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 25/48 (52,1%) | 9,889 [2,070; 40,049] | 20/44 (45,5%) | 8,378 [4,665; NA] | 1,304 [0,574; 2,962] p=0,5275 | 1,146 [0,751; 1,748] p=0,5276 | 6,6% [-13,8%; 27,0%] p=0,5242 | 1,067 [0,589; 1,936] p=0,8297 |
| Standardrisiko | 151/271 (55,7%) | 17,413 [8,246; 26,776] | 147/279 (52,7%) | 10,480 [7,556; 21,257] | 1,130 [0,808; 1,581] p=0,4760 | 1,058 [0,907; 1,233] p=0,4757 | 3,0% [-5,3%; 11,4%] p=0,4754 | 0,818 [0,650; 1,028] p=0,0846 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 92/127 (72,4%) | 7,326 [4,698; 10,218] | 83/123 (67,5%) | 5,585 [4,698; 10,448] | 1,267 [0,737; 2,178] p=0,3931 | 1,074 [0,912; 1,264] p=0,3935 | 5,0% [-6,4%; 16,3%] p=0,3918 | 0,928 [0,689; 1,252] p=0,6262 |
| ECOG-PS 1 | 89/178 (50,0%) | 26,480 [10,251; 38,439] | 89/187 (47,6%) | 15,901 [7,556; 24,312] | 1,101 [0,730; 1,660] p=0,6462 | 1,051 [0,851; 1,296] p=0,6456 | 2,4% [-7,8%; 12,7%] p=0,6456 | 0,771 [0,574; 1,037] p=0,0852 |
| ECOG-PS ≥2 | 17/63 (27,0%) | 56,214 [44,189; NA] | 19/59 (32,2%) | 39,622 [9,955; NA] | 0,778 [0,357; 1,696] p=0,5293 | 0,838 [0,484; 1,452] p=0,5283 | -5,2% [-21,4%; 11,0%] p=0,5276 | 0,633 [0,324; 1,234] p=0,1796 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 163/305 (53,4%) | 18,168 [7,819; 27,433] | 158/307 (51,5%) | 10,480 [7,425; 21,257] | 1,083 [0,788; 1,487] p=0,6247 | 1,038 [0,893; 1,208] p=0,6245 | 2,0% [-5,9%; 9,9%] p=0,6243 | 0,837 [0,671; 1,043] p=0,1131 |
| Nicht EMA-Population | 35/63 (55,6%) | 16,066 [7,458; NA] | 33/62 (53,2%) | 8,378 [4,698; 21,848] | 1,098 [0,543; 2,221] p=0,7945 | 1,044 [0,757; 1,439] p=0,7938 | 2,3% [-15,1%; 19,8%] p=0,7937 | 0,682 [0,422; 1,102] p=0,1179 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 186/368 (50,5%) | 22,604 [15,704; 33,544] | 178/369 (48,2%) | 15,704 [9,265; 24,312] | 1,097 [0,817; 1,475] p=0,5397 | 1,046 [0,907; 1,207] p=0,5373 | 2,2% [-4,8%; 9,3%] p=0,5372 | 0,840 [0,682; 1,035] p=0,1012 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 99/189 (52,4%) | 18,168 [10,152; 28,189] | 102/195 (52,3%) | 8,378 [5,191; 15,901] | 1,003 [0,672; 1,497] p=0,9885 | 1,001 [0,827; 1,212] p=0,9885 | 0,1% [-9,9%; 10,1%] p=0,9885 | 0,762 [0,577; 1,006] p=0,0549 |
| weiblich | 87/179 (48,6%) | 32,263 [15,639; 56,214] | 76/174 (43,7%) | 28,090 [10,776; 39,195] | 1,219 [0,802; 1,854] p=0,3541 | 1,113 [0,888; 1,395] p=0,3545 | 4,9% [-5,5%; 15,3%] p=0,3528 | 0,895 [0,656; 1,221] p=0,4840 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 98/208 (47,1%) | 26,973 [16,066; 56,444] | 95/208 (45,7%) | 15,704 [8,476; 30,094] | 1,060 [0,721; 1,558] p=0,7683 | 1,032 [0,839; 1,268] p=0,7681 | 1,4% [-8,1%; 11,0%] p=0,7680 | 0,762 [0,574; 1,013] p=0,0615 |
| Alter ≥75 Jahre | 88/160 (55,0%) | 16,066 [7,491; 28,189] | 83/161 (51,6%) | 15,606 [5,552; 26,973] | 1,149 [0,741; 1,781] p=0,5366 | 1,067 [0,869; 1,310] p=0,5362 | 3,4% [-7,5%; 14,4%] p=0,5357 | 0,921 [0,681; 1,244] p=0,5907 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 169/336 (50,3%) | 23,031 [15,803; 35,515] | 164/339 (48,4%) | 15,704 [9,955; 26,021] | 1,080 [0,799; 1,460] p=0,6181 | 1,040 [0,892; 1,211] p=0,6179 | 1,9% [-5,6%; 9,5%] p=0,6178 | 0,792 [0,637; 0,983] p=0,0347 |
| andere | 17/32 (53,1%) | 10,152 [4,665; 38,439] | 14/30 (46,7%) | 9,265 [3,121; NA] | 1,295 [0,477; 3,515] p=0,6142 | 1,138 [0,689; 1,881] p=0,6130 | 6,5% [-18,4%; 31,3%] p=0,6105 | 1,060 [0,522; 2,153] p=0,8713 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 51/101 (50,5%) | 18,168 [7,491; 51,647] | 45/102 (44,1%) | 13,175 [7,359; 32,230] | 1,292 [0,744; 2,244] p=0,3640 | 1,145 [0,855; 1,532] p=0,3640 | 6,4% [-7,3%; 20,1%] p=0,3619 | 0,865 [0,578; 1,296] p=0,4822 |
| andere | 135/267 (50,6%) | 22,604 [15,704; 35,515] | 133/267 (49,8%) | 15,704 [8,378; 27,170] | 1,030 [0,734; 1,447] p=0,8627 | 1,015 [0,857; 1,202] p=0,8626 | 0,7% [-7,7%; 9,2%] p=0,8626 | 0,805 [0,633; 1,024] p=0,0776 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 106/206 (51,5%) | 21,224 [10,218; 35,515] | 112/227 (49,3%) | 10,678 [7,819; 21,224] | 1,088 [0,746; 1,587] p=0,6603 | 1,043 [0,865; 1,257] p=0,6597 | 2,1% [-7,3%; 11,5%] p=0,6598 | 0,812 [0,621; 1,061] p=0,1263 |
| ≤60 ml/min | 80/162 (49,4%) | 26,973 [10,316; 50,168] | 66/142 (46,5%) | 22,144 [7,556; 32,263] | 1,123 [0,715; 1,764] p=0,6137 | 1,062 [0,840; 1,345] p=0,6140 | 2,9% [-8,3%; 14,2%] p=0,6129 | 0,833 [0,600; 1,157] p=0,2763 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 169/335 (50,4%) | 26,480 [15,803; 38,439] | 161/340 (47,4%) | 15,704 [9,265; 26,021] | 1,132 [0,837; 1,531] p=0,4216 | 1,065 [0,913; 1,243] p=0,4214 | 3,1% [-4,4%; 10,6%] p=0,4210 | 0,811 [0,653; 1,008] p=0,0592 |
| beeinträchtigt | 16/31 (51,6%) | 15,803 [3,055; 23,031] | 17/29 (58,6%) | 9,955 [2,333; 39,326] | 0,753 [0,271; 2,090] p=0,5887 | 0,880 [0,557; 1,392] p=0,5858 | -7,0% [-32,1%; 18,1%] p=0,5845 | 0,959 [0,484; 1,901] p=0,9038 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 55/98 (56,1%) | 21,684 [10,152; 40,148] | 61/103 (59,2%) | 7,392 [4,698; 15,704] | 0,881 [0,503; 1,542] p=0,6573 | 0,948 [0,747; 1,201] p=0,6569 | -3,1% [-16,8%; 10,6%] p=0,6564 | 0,648 [0,449; 0,934] p=0,0201 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| II | 89/163 (54,6%) | 16,066 [7,491; 32,263] | 78/156 (50,0%) | 15,901 [8,641; 27,926] | 1,203 [0,775; 1,867] p=0,4115 | 1,092 [0,885; 1,348] p=0,4119 | 4,6% [-6,4%; 15,6%] p=0,4103 | 0,886 [0,651; 1,204] p=0,4384 |
| fIII | 42/107 (39,3%) | 33,544 [18,990; NA] | 39/110 (35,5%) | 29,733 [7,852; NA] | 1,176 [0,678; 2,040] p=0,5640 | 1,107 [0,784; 1,563] p=0,5634 | 3,8% [-9,1%; 16,7%] p=0,5629 | 0,938 [0,605; 1,453] p=0,7733 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 112/225 (49,8%) | 16,066 [8,246; 33,544] | 114/231 (49,4%) | 15,606 [8,378; 26,973] | 1,017 [0,705; 1,469] p=0,9274 | 1,009 [0,838; 1,214] p=0,9273 | 0,4% [-8,8%; 9,6%] p=0,9273 | 0,859 [0,661; 1,116] p=0,2549 |
| Nicht-IgG | 40/74 (54,1%) | 28,189 [10,875; 46,324] | 36/76 (47,4%) | 10,480 [4,928; 29,733] | 1,307 [0,688; 2,483] p=0,4145 | 1,141 [0,831; 1,566] p=0,4138 | 6,7% [-9,3%; 22,7%] p=0,4118 | 0,715 [0,453; 1,129] p=0,1501 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 24/48 (50,0%) | 23,195 [4,698; 40,049] | 19/44 (43,2%) | 10,185 [4,895; NA] | 1,316 [0,578; 2,994] p=0,5149 | 1,158 [0,745; 1,801] p=0,5151 | 6,8% [-13,5%; 27,2%] p=0,5115 | 1,017 [0,551; 1,877] p=0,9578 |
| Standardrisiko | 142/271 (52,4%) | 21,520 [10,448; 32,263] | 135/279 (48,4%) | 15,901 [10,119; 27,170] | 1,174 [0,840; 1,641] p=0,3473 | 1,083 [0,917; 1,278] p=0,3471 | 4,0% [-4,3%; 12,4%] p=0,3465 | 0,848 [0,669; 1,075] p=0,1742 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 86/127 (67,7%) | 8,115 [5,158; 16,460] | 77/123 (62,6%) | 7,524 [4,698; 10,480] | 1,253 [0,744; 2,110] p=0,3969 | 1,082 [0,902; 1,297] p=0,3973 | 5,1% [-6,7%; 16,9%] p=0,3956 | 0,920 [0,675; 1,252] p=0,5950 |
| ECOG-PS 1 | 83/178 (46,6%) | 26,973 [15,704; 53,257] | 82/187 (43,9%) | 21,224 [10,119; 28,090] | 1,119 [0,741; 1,690] p=0,5944 | 1,063 [0,848; 1,333] p=0,5939 | 2,8% [-7,4%; 13,0%] p=0,5938 | 0,791 [0,582; 1,075] p=0,1340 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS \geq 2 | 17/63 (27,0%) | 56,214 [44,189; NA] | 19/59 (32,2%) | 52,304 [10,776; NA] | 0,778 [0,357; 1,696] p=0,5293 | 0,838 [0,484; 1,452] p=0,5283 | -5,2% [-21,4%; 11,0%] p=0,5276 | 0,642 [0,330; 1,249] p=0,1918 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 152/305 (49,8%) | 23,031 [10,875; 35,285] | 147/307 (47,9%) | 15,901 [10,185; 27,170] | 1,081 [0,788; 1,485] p=0,6291 | 1,041 [0,885; 1,224] p=0,6289 | 2,0% [-6,0%; 9,9%] p=0,6288 | 0,846 [0,674; 1,063] p=0,1519 |
| Nicht EMA-Population | 34/63 (54,0%) | 22,604 [10,152; NA] | 31/62 (50,0%) | 8,476 [4,764; 22,965] | 1,172 [0,581; 2,366] p=0,6583 | 1,079 [0,770; 1,513] p=0,6575 | 4,0% [-13,5%; 21,5%] p=0,6568 | 0,675 [0,413; 1,103] p=0,1169 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 146/368 (39,7%) | 53,257 [39,228; NA] | 127/369 (34,4%) | 39,622 [30,094; 53,487] | 1,254 [0,926; 1,698] p=0,1420 | 1,150 [0,954; 1,386] p=0,1432 | 5,2% [-1,7%; 12,1%] p=0,1419 | 0,916 [0,720; 1,166] p=0,4772 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 80/189 (42,3%) | 39,425 [23,031; 60,517] | 71/195 (36,4%) | 35,877 [21,224; NA] | 1,282 [0,850; 1,932] p=0,2359 | 1,163 [0,906; 1,492] p=0,2362 | 5,9% [-3,8%; 15,7%] p=0,2346 | 0,900 [0,653; 1,242] p=0,5223 |
| weiblich | 66/179 (36,9%) | NA [40,148; NA] | 56/174 (32,2%) | 50,103 [32,296; NA] | 1,231 [0,793; 1,910] p=0,3552 | 1,146 [0,858; 1,529] p=0,3557 | 4,7% [-5,2%; 14,6%] p=0,3537 | 0,891 [0,622; 1,277] p=0,5303 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 74/208 (35,6%) | 60,320 [49,544; NA] | 74/208 (35,6%) | 38,308 [28,090; 52,698] | 1,000 [0,669; 1,494] p=1,0000 | 1,000 [0,772; 1,295] p=1,0000 | 0,0% [-9,2%; 9,2%] p=1,0000 | 0,703 [0,508; 0,974] p=0,0342 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter \geq 75 Jahre | 72/160 (45,0%) | 32,263 [21,487; 51,647] | 53/161 (32,9%) | 53,487 [24,772; NA] | 1,667 [1,060; 2,622] p=0,0267 | 1,367 [1,034; 1,807] p=0,0282 | 12,1% [1,5%; 22,7%] p=0,0253 | 1,215 [0,851; 1,734] p=0,2838 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 132/336 (39,3%) | 56,214 [39,425; NA] | 118/339 (34,8%) | 39,622 [29,733; 53,487] | 1,212 [0,886; 1,657] p=0,2288 | 1,129 [0,927; 1,375] p=0,2291 | 4,5% [-2,8%; 11,8%] p=0,2280 | 0,853 [0,664; 1,097] p=0,2150 |
| andere | 14/32 (43,8%) | 33,018 [4,731; 60,517] | 9/30 (30,0%) | NA [7,392; NA] | 1,815 [0,637; 5,174] p=0,2666 | 1,458 [0,744; 2,859] p=0,2720 | 13,8% [-10,0%; 37,5%] p=0,2566 | 1,435 [0,621; 3,317] p=0,3986 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 43/101 (42,6%) | 46,324 [11,400; 60,320] | 37/102 (36,3%) | 22,834 [10,678; NA] | 1,302 [0,741; 2,290] p=0,3596 | 1,174 [0,833; 1,653] p=0,3598 | 6,3% [-7,1%; 19,7%] p=0,3575 | 0,871 [0,558; 1,359] p=0,5430 |
| andere | 103/267 (38,6%) | 60,517 [39,228; NA] | 90/267 (33,7%) | 50,103 [34,990; NA] | 1,235 [0,867; 1,759] p=0,2420 | 1,144 [0,913; 1,435] p=0,2425 | 4,9% [-3,3%; 13,0%] p=0,2410 | 0,899 [0,676; 1,195] p=0,4643 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 84/206 (40,8%) | 49,544 [32,329; NA] | 82/227 (36,1%) | 38,308 [22,834; 53,487] | 1,218 [0,826; 1,795] p=0,3205 | 1,129 [0,889; 1,433] p=0,3199 | 4,7% [-4,5%; 13,8%] p=0,3199 | 0,875 [0,643; 1,190] p=0,3936 |
| \leq 60 ml/min | 62/162 (38,3%) | 53,257 [32,296; NA] | 45/142 (31,7%) | 44,452 [26,021; NA] | 1,336 [0,831; 2,148] p=0,2314 | 1,208 [0,885; 1,648] p=0,2340 | 6,6% [-4,1%; 17,3%] p=0,2282 | 0,931 [0,633; 1,370] p=0,7174 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 133/335 (39,7%) | 56,214 [39,425; NA] | 114/340 (33,5%) | 39,622 [32,230; NA] | 1,305 [0,954; 1,787] p=0,0963 | 1,184 [0,970; 1,446] p=0,0970 | 6,2% [-1,1%; 13,4%] p=0,0954 | 0,900 [0,699; 1,158] p=0,4124 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9%) | 21,684 [7,622; NA] | 13/29 (44,8%) | 15,704 [2,858; NA] | 0,889 [0,320; 2,470] p=0,8227 | 0,935 [0,525; 1,668] p=0,8212 | -2,9% [-28,0%; 22,2%] p=0,8212 | 0,907 [0,420; 1,959] p=0,8042 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 43/98 (43,9%) | 60,517 [32,329; NA] | 45/103 (43,7%) | 32,296 [15,704; NA] | 1,008 [0,577; 1,760] p=0,9786 | 1,004 [0,734; 1,374] p=0,9785 | 0,2% [-13,5%; 13,9%] p=0,9785 | 0,705 [0,462; 1,075] p=0,1046 |
| II | 73/163 (44,8%) | 39,425 [21,979; NA] | 58/156 (37,2%) | 37,782 [21,487; 52,698] | 1,370 [0,876; 2,145] p=0,1682 | 1,205 [0,923; 1,571] p=0,1700 | 7,6% [-3,2%; 18,4%] p=0,1659 | 0,966 [0,682; 1,368] p=0,8446 |
| III | 30/107 (28,0%) | 60,320 [40,049; NA] | 24/110 (21,8%) | NA [29,733; NA] | 1,396 [0,752; 2,592] p=0,2905 | 1,285 [0,806; 2,048] p=0,2916 | 6,2% [-5,3%; 17,7%] p=0,2887 | 1,048 [0,611; 1,797] p=0,8659 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 88/225 (39,1%) | 53,257 [26,973; NA] | 80/231 (34,6%) | 50,103 [32,230; NA] | 1,212 [0,828; 1,775] p=0,3221 | 1,129 [0,888; 1,437] p=0,3221 | 4,5% [-4,4%; 13,3%] p=0,3212 | 0,971 [0,717; 1,317] p=0,8519 |
| Nicht-IgG | 30/74 (40,5%) | 60,517 [28,189; NA] | 27/76 (35,5%) | 26,021 [15,901; NA] | 1,237 [0,639; 2,395] p=0,5284 | 1,141 [0,758; 1,719] p=0,5276 | 5,0% [-10,5%; 20,5%] p=0,5266 | 0,703 [0,413; 1,198] p=0,1952 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 18/48 (37,5%) | 53,257 [32,329; 60,320] | 15/44 (34,1%) | NA [10,185; NA] | 1,160 [0,494; 2,726] p=0,7348 | 1,100 [0,635; 1,906] p=0,7340 | 3,4% [-16,2%; 23,0%] p=0,7330 | 0,796 [0,389; 1,627] p=0,5313 |
| Standardrisiko | 116/271 (42,8%) | 44,287 [26,973; NA] | 96/279 (34,4%) | 39,622 [30,094; NA] | 1,427 [1,011; 2,014] p=0,0433 | 1,244 [1,006; 1,539] p=0,0441 | 8,4% [0,3%; 16,5%] p=0,0425 | 0,977 [0,745; 1,283] p=0,8687 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geqSchwellenwert 15 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 69/127 (54,3%) | 26,743 [10,645; 51,647] | 57/123 (46,3%) | 24,772 [15,770; 44,452] | 1,377 [0,838; 2,265] p=0,2075 | 1,172 [0,915; 1,503] p=0,2091 | 8,0% [-4,4%; 20,3%] p=0,2051 | 0,957 [0,672; 1,362] p=0,8078 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 1 | 65/178 (36,5%) | 60,517 [35,285; NA] | 56/187 (29,9%) | 52,698 [32,296; NA] | 1,346 [0,869; 2,083] p=0,1832 | 1,219 [0,910; 1,634] p=0,1838 | 6,6% [-3,1%; 16,2%] p=0,1820 | 0,903 [0,630; 1,295] p=0,5795 |
| ECOG-PS ≥ 2 | 12/63 (19,0%) | NA [56,214; NA] | 14/59 (23,7%) | NA [39,622; NA] | 0,756 [0,317; 1,803] p=0,5298 | 0,803 [0,405; 1,591] p=0,5292 | -4,7% [-19,2%; 9,9%] p=0,5285 | 0,636 [0,291; 1,389] p=0,2557 |
| EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 123/305 (40,3%) | 51,647 [32,296; NA] | 104/307 (33,9%) | 50,103 [29,733; NA] | 1,319 [0,949; 1,833] p=0,0988 | 1,190 [0,967; 1,465] p=0,0996 | 6,5% [-1,2%; 14,1%] p=0,0978 | 0,969 [0,745; 1,261] p=0,8145 |
| Nicht EMA-Population | 23/63 (36,5%) | NA [40,049; NA] | 23/62 (37,1%) | 35,877 [8,476; NA] | 0,975 [0,471; 2,017] p=0,9458 | 0,984 [0,622; 1,558] p=0,9456 | -0,6% [-17,5%; 16,3%] p=0,9456 | 0,614 [0,342; 1,101] p=0,1019 |

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ C30 Symptomskalen Verbesserung*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 244/368 (66,3%) | 2,464 [2,070; 4,698] | 222/369 (60,2%) | 4,567 [2,300; 4,698] | 1,308 [0,965; 1,773] p=0,0839 | 1,101 [0,987; 1,228] p=0,0834 | 6,1% [-0,8%; 13,0%] p=0,0823 | 1,011 [0,842; 1,213] p=0,9106 |
| Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 120/189 (63,5%) | 2,858 [2,070; 4,731] | 106/195 (54,4%) | 4,665 [2,464; 4,895] | 1,460 [0,970; 2,198] p=0,0694 | 1,168 [0,987; 1,382] p=0,0700 | 9,1% [-0,7%; 18,9%] p=0,0677 | 1,048 [0,807; 1,361] p=0,7258 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 124/179 (69,3%) | 2,431 [2,004; 4,698] | 116/174 (66,7%) | 2,825 [2,070; 4,698] | 1,127 [0,721; 1,763] p=0,6002 | 1,039 [0,900; 1,199] p=0,6000 | 2,6% [-7,1%; 12,3%] p=0,5996 | 0,957 [0,743; 1,233] p=0,7329 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 148/208 (71,2%) | 2,300 [2,004; 4,665] | 127/208 (61,1%) | 2,990 [2,070; 4,698] | 1,573 [1,045; 2,369] p=0,0298 | 1,165 [1,014; 1,339] p=0,0307 | 10,1% [1,1%; 19,1%] p=0,0287 | 1,050 [0,828; 1,331] p=0,6867 |
| Alter ≥75 Jahre | 96/160 (60,0%) | 4,665 [2,333; 4,994] | 95/161 (59,0%) | 4,632 [2,563; 5,388] | 1,042 [0,667; 1,627] p=0,8563 | 1,017 [0,849; 1,218] p=0,8561 | 1,0% [-9,7%; 11,7%] p=0,8561 | 0,928 [0,698; 1,233] p=0,6045 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 225/336 (67,0%) | 2,661 [2,136; 4,698] | 208/339 (61,4%) | 3,023 [2,136; 4,665] | 1,277 [0,931; 1,750] p=0,1291 | 1,091 [0,975; 1,222] p=0,1294 | 5,6% [-1,6%; 12,8%] p=0,1281 | 0,963 [0,798; 1,163] p=0,6970 |
| andere | 19/32 (59,4%) | 2,070 [1,971; 10,382] | 14/30 (46,7%) | 7,786 [3,121; NA] | 1,670 [0,611; 4,568] p=0,3202 | 1,272 [0,789; 2,052] p=0,3234 | 12,7% [-12,0%; 37,4%] p=0,3125 | 1,552 [0,775; 3,108] p=0,2144 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 53/101 (52,5%) | 4,665 [2,070; 11,105] | 56/102 (54,9%) | 4,665 [2,136; 4,928] | 0,907 [0,522; 1,575] p=0,7295 | 0,956 [0,740; 1,234] p=0,7289 | -2,4% [-16,1%; 11,3%] p=0,7287 | 0,862 [0,592; 1,257] p=0,4406 |
| andere | 191/267 (71,5%) | 2,366 [2,037; 4,665] | 166/267 (62,2%) | 3,121 [2,136; 4,698] | 1,529 [1,064; 2,198] p=0,0217 | 1,151 [1,020; 1,298] p=0,0223 | 9,4% [1,4%; 17,3%] p=0,0209 | 1,055 [0,857; 1,299] p=0,6143 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 144/206 (69,9%) | 2,333 [2,004; 4,665] | 144/227 (63,4%) | 4,632 [2,103; 4,731] | 1,339 [0,896; 2,001] p=0,1549 | 1,102 [0,964; 1,259] p=0,1536 | 6,5% [-2,4%; 15,3%] p=0,1525 | 1,008 [0,800; 1,270] p=0,9451 |
| ≤60 ml/min | 100/162 (61,7%) | 4,632 [2,201; 4,928] | 78/142 (54,9%) | 4,501 [2,136; 4,830] | 1,323 [0,837; 2,092] p=0,2307 | 1,124 [0,927; 1,362] p=0,2338 | 6,8% [-4,3%; 17,9%] p=0,2295 | 1,011 [0,752; 1,359] p=0,9443 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | 223/335 (66,6%) | 2,661 [2,070; 4,698] | 204/340 (60,0%) | 3,745 [2,168; 4,698] | 1,327 [0,970; 1,817] p=0,0770 | 1,109 [0,989; 1,245] p=0,0774 | 6,6% [-0,7%; 13,8%] p=0,0760 | 0,986 [0,815; 1,192] p=0,8821 |
| beeinträchtigt | 20/31 (64,5%) | 2,218 [1,938; 4,895] | 18/29 (62,1%) | 4,665 [1,906; 11,138] | 1,111 [0,389; 3,177] p=0,8455 | 1,039 [0,706; 1,529] p=0,8444 | 2,4% [-22,0%; 26,9%] p=0,8442 | 1,278 [0,670; 2,438] p=0,4563 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 75/98 (76,5%) | 2,070 [2,004; 4,665] | 63/103 (61,2%) | 4,698 [2,201; 7,688] | 2,070 [1,122; 3,820] p=0,0192 | 1,251 [1,036; 1,511] p=0,0201 | 15,4% [2,8%; 28,0%] p=0,0169 | 1,113 [0,796; 1,557] p=0,5312 |
| II | 105/163 (64,4%) | 4,665 [2,333; 4,764] | 96/156 (61,5%) | 4,567 [2,136; 4,698] | 1,131 [0,718; 1,783] p=0,5951 | 1,047 [0,884; 1,239] p=0,5950 | 2,9% [-7,7%; 13,5%] p=0,5944 | 0,951 [0,721; 1,254] p=0,7209 |
| III | 64/107 (59,8%) | 2,366 [1,971; 4,895] | 63/110 (57,3%) | 2,563 [2,004; 4,961] | 1,110 [0,647; 1,906] p=0,7048 | 1,044 [0,835; 1,307] p=0,7041 | 2,5% [-10,6%; 15,6%] p=0,7040 | 0,974 [0,687; 1,379] p=0,8805 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 145/225 (64,4%) | 2,333 [2,037; 4,731] | 135/231 (58,4%) | 4,698 [3,023; 4,862] | 1,289 [0,883; 1,881] p=0,1885 | 1,103 [0,953; 1,276] p=0,1886 | 6,0% [-2,9%; 14,9%] p=0,1870 | 1,058 [0,837; 1,338] p=0,6387 |
| Nicht-IgG | 50/74 (67,6%) | 4,665 [2,004; 4,731] | 48/76 (63,2%) | 2,086 [1,938; 4,928] | 1,215 [0,619; 2,384] p=0,5718 | 1,070 [0,847; 1,351] p=0,5706 | 4,4% [-10,8%; 19,6%] p=0,5699 | 0,950 [0,639; 1,412] p=0,7985 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 33/48 (68,8%) | 2,037 [1,971; 4,698] | 30/44 (68,2%) | 2,070 [1,938; 7,786] | 1,027 [0,426; 2,476] p=0,9535 | 1,008 [0,764; 1,331] p=0,9533 | 0,6% [-18,4%; 19,6%] p=0,9533 | 0,969 [0,589; 1,594] p=0,9023 |
| Standardrisiko | 178/271 (65,7%) | 2,793 [2,070; 4,698] | 166/279 (59,5%) | 3,745 [2,168; 4,698] | 1,303 [0,921; 1,842] p=0,1344 | 1,104 [0,970; 1,257] p=0,1346 | 6,2% [-1,9%; 14,3%] p=0,1331 | 0,985 [0,797; 1,217] p=0,8899 |
| Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 73/127 (57,5%) | 4,764 [2,366; 17,084] | 68/123 (55,3%) | 4,797 [4,632; 15,704] | 1,093 [0,663; 1,803] p=0,7269 | 1,040 [0,836; 1,293] p=0,7265 | 2,2% [-10,1%; 14,5%] p=0,7263 | 0,938 [0,674; 1,305] p=0,7026 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 1 | 129/178 (72,5%) | 2,398 [2,004; 4,698] | 112/187 (59,9%) | 3,121 [2,103; 4,698] | 1,763 [1,135; 2,738] p=0,0113 | 1,210 [1,043; 1,403] p=0,0117 | 12,6% [3,0%; 22,2%] p=0,0103 | 1,085 [0,842; 1,398] p=0,5287 |
| ECOG-PS ≥ 2 | 42/63 (66,7%) | 1,971 [1,938; 2,431] | 42/59 (71,2%) | 2,004 [1,938; 2,727] | 0,810 [0,375; 1,747] p=0,5916 | 0,937 [0,738; 1,189] p=0,5897 | -4,5% [-20,9%; 11,9%] p=0,5891 | 0,947 [0,617; 1,452] p=0,8014 |
| Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 199/305 (65,2%) | 2,793 [2,168; 4,698] | 185/307 (60,3%) | 4,600 [2,333; 4,731] | 1,238 [0,892; 1,719] p=0,2025 | 1,083 [0,958; 1,224] p=0,2028 | 5,0% [-2,7%; 12,6%] p=0,2015 | 1,021 [0,835; 1,247] p=0,8424 |
| Nicht EMA-Population | 45/63 (71,4%) | 2,070 [1,971; 5,125] | 37/62 (59,7%) | 2,333 [1,938; 4,731] | 1,689 [0,801; 3,561] p=0,1684 | 1,197 [0,925; 1,548] p=0,1711 | 11,8% [-4,8%; 28,3%] p=0,1637 | 0,887 [0,573; 1,373] p=0,5902 |
| Schmerz Verbesserung \geq Schwellenwert 15 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 199/305 (65,2%) | 2,793 [2,168; 4,698] | 185/307 (60,3%) | 4,600 [2,333; 4,731] | 1,238 [0,892; 1,719] p=0,2025 | 1,083 [0,958; 1,224] p=0,2028 | 5,0% [-2,7%; 12,6%] p=0,2015 | 1,021 [0,835; 1,247] p=0,8424 |
| Nicht EMA-Population | 45/63 (71,4%) | 2,070 [1,971; 5,125] | 37/62 (59,7%) | 2,333 [1,938; 4,731] | 1,689 [0,801; 3,561] p=0,1684 | 1,197 [0,925; 1,548] p=0,1711 | 11,8% [-4,8%; 28,3%] p=0,1637 | 0,887 [0,573; 1,373] p=0,5902 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 242/368 (65,8%) | 7,392 [4,731; 8,049] | 205/369 (55,6%) | 5,585 [4,731; 7,721] | 1,537 [1,142; 2,069] p=0,0045 | 1,185 [1,053; 1,333] p=0,0047 | 10,3% [3,2%; 17,3%] p=0,0042 | 1,006 [0,833; 1,214] p=0,9531 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 115/189 (60,8%) | 7,589 [4,731; 15,704] | 101/195 (51,8%) | 7,392 [4,698; 10,283] | 1,446 [0,964; 2,169] p=0,0742 | 1,175 [0,984; 1,403] p=0,0749 | 9,1% [-0,8%; 18,9%] p=0,0725 | 0,982 [0,751; 1,285] p=0,8960 |
| weiblich | 127/179 (70,9%) | 4,994 [4,698; 7,885] | 104/174 (59,8%) | 5,585 [4,665; 7,655] | 1,644 [1,056; 2,559] p=0,0275 | 1,187 [1,018; 1,384] p=0,0289 | 11,2% [1,3%; 21,0%] p=0,0263 | 1,043 [0,804; 1,353] p=0,7498 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 136/208 (65,4%) | 5,125 [4,698; 10,185] | 115/208 (55,3%) | 7,458 [4,764; 10,185] | 1,528 [1,029; 2,268] p=0,0355 | 1,183 [1,011; 1,384] p=0,0365 | 10,1% [0,7%; 19,4%] p=0,0343 | 1,007 [0,785; 1,291] p=0,9592 |
| Alter \geq 75 Jahre | 106/160 (66,3%) | 7,458 [4,731; 10,251] | 90/161 (55,9%) | 4,895 [4,665; 7,885] | 1,549 [0,986; 2,433] p=0,0576 | 1,185 [0,994; 1,414] p=0,0589 | 10,3% [-0,3%; 21,0%] p=0,0558 | 1,016 [0,766; 1,347] p=0,9139 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 220/336 (65,5%) | 7,425 [4,731; 9,626] | 186/339 (54,9%) | 5,290 [4,698; 8,312] | 1,560 [1,144; 2,128] p=0,0049 | 1,193 [1,054; 1,351] p=0,0052 | 10,6% [3,3%; 18,0%] p=0,0046 | 1,022 [0,840; 1,243] p=0,8299 |
| andere | 22/32 (68,8%) | 4,797 [2,037; 15,901] | 19/30 (63,3%) | 6,111 [2,464; 7,885] | 1,274 [0,444; 3,653] p=0,6551 | 1,086 [0,758; 1,554] p=0,6539 | 5,4% [-18,1%; 29,0%] p=0,6523 | 0,841 [0,450; 1,572] p=0,5880 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 61/101 (60,4%) | 7,458 [4,665; 11,828] | 55/102 (53,9%) | 6,111 [4,665; 10,218] | 1,303 [0,746; 2,275] p=0,3525 | 1,120 [0,882; 1,422] p=0,3524 | 6,5% [-7,1%; 20,1%] p=0,3502 | 0,946 [0,655; 1,365] p=0,7659 |
| andere | 181/267 (67,8%) | 5,125 [4,731; 10,185] | 150/267 (56,2%) | 5,585 [4,698; 8,312] | 1,642 [1,154; 2,336] p=0,0058 | 1,207 [1,055; 1,380] p=0,0061 | 11,6% [3,4%; 19,8%] p=0,0054 | 1,036 [0,834; 1,287] p=0,7476 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 143/206 (69,4%) | 4,862 [2,464; 7,885] | 138/227 (60,8%) | 4,961 [4,665; 7,721] | 1,464 [0,983; 2,181] p=0,0607 | 1,142 [0,994; 1,311] p=0,0601 | 8,6% [-0,3%; 17,6%] p=0,0586 | 1,025 [0,810; 1,295] p=0,8390 |
| \leq 60 ml/min | 99/162 (61,1%) | 7,491 [4,830; 13,405] | 67/142 (47,2%) | 7,491 [4,731; 10,349] | 1,759 [1,114; 2,777] p=0,0151 | 1,295 [1,047; 1,603] p=0,0173 | 13,9% [2,8%; 25,1%] p=0,0141 | 1,046 [0,766; 1,428] p=0,7774 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 224/335 (66,9%) | 7,425 [4,731; 8,148] | 192/340 (56,5%) | 4,961 [4,698; 7,491] | 1,556 [1,138; 2,126] p=0,0055 | 1,184 [1,050; 1,335] p=0,0058 | 10,4% [3,1%; 17,7%] p=0,0052 | 0,981 [0,808; 1,190] p=0,8450 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 17/31 (54,8%) | 5,125 [2,037; 22,177] | 13/29 (44,8%) | 34,431 [4,698; 52,698] | 1,495 [0,540; 4,136] p=0,4422 | 1,223 [0,731; 2,047] p=0,4429 | 10,0% [-15,2%; 35,2%] p=0,4360 | 1,521 [0,732; 3,159] p=0,2608 |
| Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 63/98 (64,3%) | 10,185 [4,994; 17,084] | 66/103 (64,1%) | 7,688 [4,665; 10,349] | 1,009 [0,567; 1,797] p=0,9755 | 1,003 [0,816; 1,233] p=0,9755 | 0,2% [-13,1%; 13,5%] p=0,9755 | 0,811 [0,574; 1,147] p=0,2359 |
| II | 115/163 (70,6%) | 4,862 [4,632; 7,655] | 81/156 (51,9%) | 6,111 [4,698; 10,218] | 2,218 [1,400; 3,516] p=0,0006 | 1,359 [1,134; 1,628] p=0,0009 | 18,6% [8,1%; 29,1%] p=0,0005 | 1,268 [0,953; 1,686] p=0,1034 |
| III | 64/107 (59,8%) | 4,928 [4,665; 10,218] | 58/110 (52,7%) | 4,830 [2,136; 7,491] | 1,334 [0,779; 2,285] p=0,2940 | 1,134 [0,896; 1,436] p=0,2939 | 7,1% [-6,1%; 20,3%] p=0,2915 | 0,889 [0,623; 1,270] p=0,5188 |
| Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 154/225 (68,4%) | 4,994 [4,698; 8,016] | 124/231 (53,7%) | 7,458 [4,731; 10,218] | 1,872 [1,277; 2,742] p=0,0012 | 1,275 [1,098; 1,480] p=0,0014 | 14,8% [5,9%; 23,6%] p=0,0011 | 1,167 [0,921; 1,480] p=0,2011 |
| Nicht-IgG | 43/74 (58,1%) | 4,895 [2,366; 21,290] | 53/76 (69,7%) | 4,665 [2,103; 4,961] | 0,602 [0,307; 1,180] p=0,1393 | 0,833 [0,653; 1,063] p=0,1422 | -11,6% [-26,9%; 3,6%] p=0,1354 | 0,629 [0,419; 0,944] p=0,0250 |
| Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 31/48 (64,6%) | 7,589 [2,004; 16,230] | 26/44 (59,1%) | 4,665 [2,004; 10,251] | 1,262 [0,543; 2,934] p=0,5898 | 1,093 [0,791; 1,510] p=0,5897 | 5,5% [-14,4%; 25,3%] p=0,5876 | 1,011 [0,600; 1,705] p=0,9668 |
| Standardrisiko | 172/271 (63,5%) | 5,421 [4,731; 10,152] | 153/279 (54,8%) | 5,585 [4,698; 7,688] | 1,431 [1,017; 2,014] p=0,0398 | 1,157 [1,007; 1,331] p=0,0402 | 8,6% [0,4%; 16,8%] p=0,0387 | 0,967 [0,777; 1,203] p=0,7631 |
| Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 75/127 (59,1%) | 16,197 [11,236; 26,940] | 60/123 (48,8%) | 27,269 [8,608; 44,517] | 1,514 [0,918; 2,497] p=0,1039 | 1,211 [0,960; 1,527] p=0,1062 | 10,3% [-2,0%; 22,6%] p=0,1014 | 1,044 [0,743; 1,466] p=0,8060 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 1 | 125/178 (70,2%) | 4,731 [2,464; 5,158] | 107/187 (57,2%) | 4,830 [4,632; 7,458] | 1,763 [1,144; 2,718] p=0,0100 | 1,227 [1,049; 1,435] p=0,0103 | 13,0% [3,2%; 22,8%] p=0,0091 | 1,067 [0,823; 1,383] p=0,6233 |
| ECOG-PS ≥ 2 | 42/63 (66,7%) | 2,103 [1,938; 5,125] | 38/59 (64,4%) | 2,070 [1,971; 4,698] | 1,105 [0,524; 2,333] p=0,7937 | 1,035 [0,800; 1,340] p=0,7932 | 2,3% [-14,6%; 19,1%] p=0,7929 | 0,807 [0,516; 1,261] p=0,3461 |
| Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 198/305 (64,9%) | 5,158 [4,731; 7,688] | 173/307 (56,4%) | 4,961 [4,698; 7,589] | 1,433 [1,035; 1,985] p=0,0302 | 1,152 [1,013; 1,310] p=0,0308 | 8,6% [0,9%; 16,3%] p=0,0295 | 1,023 [0,833; 1,255] p=0,8308 |
| Nicht EMA-Population | 44/63 (69,8%) | 10,185 [4,665; 15,934] | 32/62 (51,6%) | 8,608 [4,698; 17,938] | 2,171 [1,043; 4,520] p=0,0376 | 1,353 [1,012; 1,809] p=0,0413 | 18,2% [1,4%; 35,1%] p=0,0337 | 0,967 [0,612; 1,527] p=0,8840 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 70/368 (19,0%) | NA [NA; NA] | 68/369 (18,4%) | NA [NA; NA] | 1,041 [0,720; 1,505] p=0,8322 | 1,033 [0,763; 1,399] p=0,8324 | 0,6% [-5,0%; 6,3%] p=0,8322 | 0,904 [0,647; 1,263] p=0,5539 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 27/189 (14,3%) | NA [NA; NA] | 21/195 (10,8%) | NA [NA; NA] | 1,381 [0,751; 2,539] p=0,2982 | 1,327 [0,778; 2,263] p=0,2997 | 3,5% [-3,1%; 10,1%] p=0,2978 | 1,195 [0,676; 2,114] p=0,5405 |
| weiblich | 43/179 (24,0%) | NA [NA; NA] | 47/174 (27,0%) | NA [NA; NA] | 0,854 [0,529; 1,379] p=0,5200 | 0,889 [0,622; 1,271] p=0,5198 | -3,0% [-12,1%; 6,1%] p=0,5194 | 0,785 [0,519; 1,188] p=0,2521 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 39/208 (18,8%) | NA [NA; NA] | 42/208 (20,2%) | NA [NA; NA] | 0,912 [0,561; 1,482] p=0,7106 | 0,929 [0,628; 1,373] p=0,7104 | -1,4% [-9,1%; 6,2%] p=0,7102 | 0,779 [0,504; 1,206] p=0,2627 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 31/160 (19,4%) | NA [NA; NA] | 26/161 (16,1%) | NA [NA; NA] | 1,248 [0,703; 2,216] p=0,4502 | 1,200 [0,748; 1,926] p=0,4505 | 3,2% [-5,1%; 11,6%] p=0,4492 | 1,157 [0,687; 1,949] p=0,5836 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 67/336 (19,9%) | NA [NA; NA] | 64/339 (18,9%) | NA [NA; NA] | 1,070 [0,731; 1,567] p=0,7276 | 1,056 [0,777; 1,437] p=0,7274 | 1,1% [-4,9%; 7,0%] p=0,7274 | 0,941 [0,668; 1,326] p=0,7287 |
| andere | 3/32 (9,4%) | NA [NA; NA] | 4/30 (13,3%) | NA [NA; NA] | 0,672 [0,137; 3,290] p=0,6254 | 0,703 [0,171; 2,885] p=0,6248 | -4,0% [-19,8%; 11,9%] p=0,6236 | 0,619 [0,139; 2,769] p=0,5308 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 18/101 (17,8%) | NA [NA; NA] | 23/102 (22,5%) | NA [NA; NA] | 0,745 [0,374; 1,484] p=0,4027 | 0,790 [0,455; 1,373] p=0,4035 | -4,7% [-15,7%; 6,3%] p=0,4005 | 0,704 [0,380; 1,304] p=0,2643 |
| andere | 52/267 (19,5%) | NA [NA; NA] | 45/267 (16,9%) | NA [NA; NA] | 1,193 [0,768; 1,854] p=0,4325 | 1,156 [0,805; 1,658] p=0,4327 | 2,6% [-3,9%; 9,2%] p=0,4318 | 1,030 [0,691; 1,536] p=0,8846 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 37/206 (18,0%) | NA [NA; NA] | 46/227 (20,3%) | NA [NA; NA] | 0,861 [0,533; 1,393] p=0,5436 | 0,886 [0,600; 1,309] p=0,5438 | -2,3% [-9,7%; 5,1%] p=0,5421 | 0,788 [0,511; 1,214] p=0,2798 |
| \leq 60 ml/min | 33/162 (20,4%) | NA [NA; NA] | 22/142 (15,5%) | NA [NA; NA] | 1,395 [0,770; 2,527] p=0,2712 | 1,315 [0,805; 2,147] p=0,2738 | 4,9% [-3,7%; 13,5%] p=0,2661 | 1,175 [0,684; 2,017] p=0,5585 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 62/335 (18,5%) | NA [NA; NA] | 61/340 (17,9%) | NA [NA; NA] | 1,039 [0,703; 1,536] p=0,8490 | 1,032 [0,749; 1,420] p=0,8489 | 0,6% [-5,3%; 6,4%] p=0,8489 | 0,909 [0,638; 1,295] p=0,5972 |
| beeinträchtigt | 8/31 (25,8%) | NA [4,665; NA] | 7/29 (24,1%) | NA [7,885; NA] | 1,093 [0,339; 3,525] p=0,8824 | 1,069 [0,444; 2,575] p=0,8815 | 1,7% [-20,2%; 23,6%] p=0,8813 | 1,117 [0,405; 3,084] p=0,8304 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 19/98 (19,4%) | NA [NA; NA] | 17/103 (16,5%) | NA [NA; NA] | 1,217 [0,591; 2,505] p=0,5951 | 1,175 [0,649; 2,125] p=0,5947 | 2,9% [-7,7%; 13,5%] p=0,5945 | 0,993 [0,516; 1,910] p=0,9823 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| II | 29/163 (17,8%) | NA [NA; NA] | 28/156 (17,9%) | NA [NA; NA] | 0,989 [0,558; 1,755] p=0,9708 | 0,991 [0,619; 1,587] p=0,9708 | -0,2% [-8,6%; 8,3%] p=0,9708 | 0,917 [0,545; 1,542] p=0,7437 |
| III | 22/107 (20,6%) | NA [NA; NA] | 23/110 (20,9%) | NA [NA; NA] | 0,979 [0,508; 1,888] p=0,9497 | 0,983 [0,584; 1,655] p=0,9495 | -0,3% [-11,1%; 10,4%] p=0,9495 | 0,869 [0,484; 1,560] p=0,6376 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 47/225 (20,9%) | NA [NA; NA] | 36/231 (15,6%) | NA [NA; NA] | 1,430 [0,886; 2,310] p=0,1426 | 1,340 [0,904; 1,986] p=0,1444 | 5,3% [-1,8%; 12,4%] p=0,1418 | 1,230 [0,797; 1,899] p=0,3501 |
| Nicht-IgG | 9/74 (12,2%) | NA [NA; NA] | 18/76 (23,7%) | NA [NA; NA] | 0,446 [0,186; 1,070] p=0,0672 | 0,514 [0,247; 1,069] p=0,0749 | -11,5% [-23,6%; 0,6%] p=0,0624 | 0,444 [0,199; 0,989] p=0,0471 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 11/48 (22,9%) | NA [NA; NA] | 9/44 (20,5%) | NA [NA; NA] | 1,156 [0,428; 3,126] p=0,7761 | 1,120 [0,513; 2,445] p=0,7752 | 2,5% [-14,4%; 19,3%] p=0,7744 | 1,086 [0,450; 2,622] p=0,8539 |
| Standardrisiko | 49/271 (18,1%) | NA [NA; NA] | 54/279 (19,4%) | NA [NA; NA] | 0,920 [0,599; 1,412] p=0,7021 | 0,934 [0,659; 1,324] p=0,7020 | -1,3% [-7,8%; 5,2%] p=0,7017 | 0,817 [0,555; 1,203] p=0,3063 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 21/127 (16,5%) | NA [NA; NA] | 13/123 (10,6%) | NA [NA; NA] | 1,676 [0,799; 3,518] p=0,1697 | 1,565 [0,820; 2,984] p=0,1743 | 6,0% [-2,5%; 14,4%] p=0,1660 | 1,487 [0,745; 2,971] p=0,2609 |
| ECOG-PS 1 | 27/178 (15,2%) | NA [NA; NA] | 36/187 (19,3%) | NA [NA; NA] | 0,750 [0,434; 1,297] p=0,3029 | 0,788 [0,500; 1,242] p=0,3043 | -4,1% [-11,8%; 3,6%] p=0,3004 | 0,640 [0,388; 1,054] p=0,0796 |
| ECOG-PS ≥2 | 22/63 (34,9%) | NA [4,632; NA] | 19/59 (32,2%) | NA [7,491; NA] | 1,130 [0,532; 2,398] p=0,7518 | 1,084 [0,657; 1,789] p=0,7512 | 2,7% [-14,0%; 19,5%] p=0,7506 | 1,180 [0,638; 2,183] p=0,5971 |
| Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 62/305 (20,3%) | NA [NA; NA] | 56/307 (18,2%) | NA [NA; NA] | 1,144 [0,765; 1,710] p=0,5133 | 1,114 [0,805; 1,542] p=0,5132 | 2,1% [-4,2%; 8,3%] p=0,5128 | 1,037 [0,722; 1,488] p=0,8453 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 8/63 (12,7%) | NA [NA; NA] | 12/62 (19,4%) | NA [NA; NA] | 0,606 [0,229; 1,604] p=0,3121 | 0,656 [0,288; 1,494] p=0,3155 | -6,7% [-19,5%; 6,2%] p=0,3088 | 0,479 [0,195; 1,175] p=0,1080 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 149/368 (40,5%) | NA [21,191; NA] | 119/369 (32,2%) | 54,604 [43,236; NA] | 1,435 [1,056; 1,950] p=0,0212 | 1,250 [1,034; 1,511] p=0,0213 | 8,1% [1,3%; 14,9%] p=0,0202 | 1,128 [0,885; 1,437] p=0,3313 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 67/189 (35,4%) | NA [27,006; NA] | 61/195 (31,3%) | 54,604 [28,583; NA] | 1,206 [0,789; 1,845] p=0,3870 | 1,133 [0,854; 1,504] p=0,3870 | 4,2% [-5,3%; 13,6%] p=0,3862 | 0,978 [0,691; 1,385] p=0,9004 |
| weiblich | 82/179 (45,8%) | 16,164 [7,491; NA] | 58/174 (33,3%) | NA [33,117; NA] | 1,691 [1,099; 2,602] p=0,0167 | 1,374 [1,056; 1,789] p=0,0181 | 12,5% [2,4%; 22,6%] p=0,0156 | 1,281 [0,915; 1,794] p=0,1492 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 87/208 (41,8%) | NA [10,645; NA] | 70/208 (33,7%) | NA [28,583; NA] | 1,417 [0,952; 2,111] p=0,0859 | 1,243 [0,969; 1,595] p=0,0873 | 8,2% [-1,1%; 17,5%] p=0,0844 | 1,086 [0,792; 1,488] p=0,6085 |
| Alter ≥75 Jahre | 62/160 (38,8%) | NA [16,690; NA] | 49/161 (30,4%) | 54,604 [47,836; NA] | 1,446 [0,911; 2,296] p=0,1179 | 1,273 [0,939; 1,726] p=0,1195 | 8,3% [-2,1%; 18,7%] p=0,1160 | 1,171 [0,805; 1,705] p=0,4094 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 141/336 (42,0%) | NA [11,828; NA] | 111/339 (32,7%) | NA [33,676; NA] | 1,485 [1,085; 2,032] p=0,0133 | 1,282 [1,052; 1,562] p=0,0139 | 9,2% [2,0%; 16,5%] p=0,0129 | 1,154 [0,899; 1,480] p=0,2602 |
| andere | 8/32 (25,0%) | NA [7,491; NA] | 8/30 (26,7%) | 54,604 [7,885; NA] | 0,917 [0,294; 2,860] p=0,8818 | 0,938 [0,403; 2,180] p=0,8809 | -1,7% [-23,5%; 20,1%] p=0,8809 | 0,822 [0,308; 2,193] p=0,6957 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 30/101 (29,7%) | NA [49,281; NA] | 25/102 (24,5%) | 54,604 [54,604; NA] | 1,301 [0,699; 2,422] p=0,4063 | 1,212 [0,770; 1,908] p=0,4066 | 5,2% [-7,0%; 17,4%] p=0,4045 | 1,041 [0,611; 1,774] p=0,8826 |
| andere | 119/267 (44,6%) | 27,006 [10,415; NA] | 94/267 (35,2%) | 48,690 [32,197; NA] | 1,480 [1,045; 2,096] p=0,0273 | 1,266 [1,025; 1,563] p=0,0282 | 9,4% [1,1%; 17,6%] p=0,0264 | 1,138 [0,868; 1,492] p=0,3489 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 88/206 (42,7%) | NA [10,678; NA] | 81/227 (35,7%) | 50,136 [16,624; NA] | 1,344 [0,913; 1,980] p=0,1344 | 1,197 [0,946; 1,515] p=0,1344 | 7,0% [-2,2%; 16,2%] p=0,1335 | 1,068 [0,789; 1,444] p=0,6707 |
| ≤60 ml/min | 61/162 (37,7%) | NA [16,690; NA] | 38/142 (26,8%) | 54,604 [44,452; NA] | 1,653 [1,014; 2,695] p=0,0435 | 1,407 [1,005; 1,970] p=0,0467 | 10,9% [0,5%; 21,3%] p=0,0406 | 1,266 [0,844; 1,900] p=0,2541 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 138/335 (41,2%) | NA [21,191; NA] | 105/340 (30,9%) | NA [47,836; NA] | 1,568 [1,142; 2,152] p=0,0053 | 1,334 [1,088; 1,636] p=0,0057 | 10,3% [3,1%; 17,5%] p=0,0050 | 1,182 [0,917; 1,525] p=0,1966 |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | NA [4,665; NA] | 14/29 (48,3%) | 7,885 [4,665; NA] | 0,589 [0,209; 1,659] p=0,3193 | 0,735 [0,401; 1,347] p=0,3194 | -12,8% [-37,6%; 12,0%] p=0,3118 | 0,742 [0,336; 1,636] p=0,4592 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 40/98 (40,8%) | NA [21,881; NA] | 34/103 (33,0%) | NA [32,197; NA] | 1,400 [0,787; 2,488] p=0,2526 | 1,236 [0,859; 1,779] p=0,2531 | 7,8% [-5,5%; 21,1%] p=0,2503 | 1,016 [0,643; 1,606] p=0,9445 |
| II | 70/163 (42,9%) | 49,281 [10,218; NA] | 49/156 (31,4%) | 54,604 [43,236; NA] | 1,644 [1,039; 2,600] p=0,0335 | 1,367 [1,021; 1,830] p=0,0356 | 11,5% [1,0%; 22,1%] p=0,0317 | 1,303 [0,904; 1,878] p=0,1565 |
| III | 39/107 (36,4%) | NA [5,290; NA] | 36/110 (32,7%) | 48,690 [7,786; NA] | 1,179 [0,673; 2,064] p=0,5653 | 1,114 [0,772; 1,607] p=0,5647 | 3,7% [-8,9%; 16,4%] p=0,5643 | 0,981 [0,623; 1,546] p=0,9350 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 95/225 (42,2%) | 50,891 [10,185; NA] | 72/231 (31,2%) | 54,604 [44,452; NA] | 1,614 [1,099; 2,369] p=0,0144 | 1,355 [1,060; 1,731] p=0,0152 | 11,1% [2,3%; 19,8%] p=0,0138 | 1,293 [0,952; 1,757] p=0,1004 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht-IgG | 28/74 (37,8%) | NA [15,901; NA] | 27/76 (35,5%) | NA [7,425; NA] | 1,105 [0,568; 2,147] p=0,7697 | 1,065 [0,699; 1,622] p=0,7690 | 2,3% [-13,1%; 17,7%] p=0,7689 | 0,853 [0,501; 1,450] p=0,5563 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 22/48 (45,8%) | 21,881 [4,632; NA] | 11/44 (25,0%) | NA [11,105; NA] | 2,538 [1,045; 6,167] p=0,0385 | 1,833 [1,009; 3,331] p=0,0466 | 20,8% [1,8%; 39,9%] p=0,0320 | 1,911 [0,926; 3,945] p=0,0797 |
| Standardrisiko | 100/271 (36,9%) | NA [50,891; NA] | 89/279 (31,9%) | 54,604 [33,676; NA] | 1,248 [0,878; 1,776] p=0,2174 | 1,157 [0,918; 1,458] p=0,2178 | 5,0% [-2,9%; 12,9%] p=0,2166 | 1,009 [0,758; 1,343] p=0,9521 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 42/127 (33,1%) | NA [NA; NA] | 42/123 (34,1%) | NA [44,452; NA] | 0,953 [0,564; 1,611] p=0,8574 | 0,969 [0,684; 1,372] p=0,8572 | -1,1% [-12,8%; 10,6%] p=0,8572 | 0,850 [0,554; 1,305] p=0,4578 |
| ECOG-PS 1 | 78/178 (43,8%) | 21,914 [7,622; NA] | 54/187 (28,9%) | NA [32,197; NA] | 1,921 [1,246; 2,963] p=0,0030 | 1,517 [1,147; 2,007] p=0,0035 | 14,9% [5,2%; 24,7%] p=0,0027 | 1,320 [0,933; 1,869] p=0,1170 |
| ECOG-PS ≥2 | 29/63 (46,0%) | 7,425 [2,793; NA] | 23/59 (39,0%) | 7,984 [4,830; NA] | 1,335 [0,649; 2,744] p=0,4333 | 1,181 [0,779; 1,791] p=0,4340 | 7,0% [-10,5%; 24,6%] p=0,4299 | 1,222 [0,705; 2,118] p=0,4745 |
| Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 126/305 (41,3%) | 50,891 [10,678; NA] | 96/307 (31,3%) | 54,604 [44,452; NA] | 1,547 [1,110; 2,156] p=0,0098 | 1,321 [1,068; 1,635] p=0,0104 | 10,0% [2,5%; 17,6%] p=0,0094 | 1,240 [0,950; 1,617] p=0,1132 |
| Nicht EMA-Population | 23/63 (36,5%) | NA [16,164; NA] | 23/62 (37,1%) | 43,236 [4,895; NA] | 0,975 [0,471; 2,017] p=0,9458 | 0,984 [0,622; 1,558] p=0,9456 | -0,6% [-17,5%; 16,3%] p=0,9456 | 0,719 [0,402; 1,284] p=0,2645 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 166/368 (45,1%) | 27,039 [11,170; NA] | 149/369 (40,4%) | 39,951 [10,251; 53,782] | 1,212 [0,906; 1,623] p=0,1960 | 1,117 [0,944; 1,323] p=0,1964 | 4,7% [-2,4%; 11,9%] p=0,1945 | 0,959 [0,767; 1,199] p=0,7133 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 72/189 (38,1%) | NA [22,209; NA] | 72/195 (36,9%) | 40,871 [10,185; NA] | 1,051 [0,695; 1,589] p=0,8127 | 1,032 [0,797; 1,336] p=0,8125 | 1,2% [-8,5%; 10,9%] p=0,8125 | 0,834 [0,602; 1,157] p=0,2778 |
| weiblich | 94/179 (52,5%) | 10,645 [5,421; 27,039] | 77/174 (44,3%) | 15,836 [7,655; 53,782] | 1,393 [0,916; 2,118] p=0,1210 | 1,187 [0,955; 1,475] p=0,1226 | 8,3% [-2,1%; 18,7%] p=0,1192 | 1,107 [0,819; 1,496] p=0,5101 |
| Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 97/208 (46,6%) | 22,209 [10,185; NA] | 82/208 (39,4%) | 40,772 [10,086; NA] | 1,343 [0,910; 1,982] p=0,1379 | 1,183 [0,947; 1,478] p=0,1389 | 7,2% [-2,3%; 16,7%] p=0,1364 | 1,001 [0,746; 1,343] p=0,9957 |
| Alter \geq 75 Jahre | 69/160 (43,1%) | 27,203 [11,006; NA] | 67/161 (41,6%) | 39,951 [7,885; 47,671] | 1,064 [0,683; 1,656] p=0,7846 | 1,036 [0,803; 1,338] p=0,7843 | 1,5% [-9,3%; 12,3%] p=0,7842 | 0,917 [0,655; 1,284] p=0,6133 |
| Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 157/336 (46,7%) | 26,743 [10,415; NA] | 137/339 (40,4%) | 39,951 [10,218; NA] | 1,293 [0,953; 1,754] p=0,0984 | 1,156 [0,973; 1,374] p=0,0990 | 6,3% [-1,2%; 13,8%] p=0,0975 | 0,994 [0,790; 1,250] p=0,9600 |
| andere | 9/32 (28,1%) | NA [4,764; NA] | 12/30 (40,0%) | 40,871 [7,392; NA] | 0,587 [0,203; 1,697] p=0,3274 | 0,703 [0,347; 1,425] p=0,3284 | -11,9% [-35,3%; 11,6%] p=0,3210 | 0,648 [0,272; 1,545] p=0,3281 |
| Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 42/101 (41,6%) | 33,281 [4,862; NA] | 42/102 (41,2%) | 10,218 [4,928; NA] | 1,017 [0,582; 1,778] p=0,9531 | 1,010 [0,728; 1,401] p=0,9530 | 0,4% [-13,1%; 14,0%] p=0,9530 | 0,923 [0,601; 1,419] p=0,7161 |
| andere | 124/267 (46,4%) | 27,039 [11,170; NA] | 107/267 (40,1%) | 40,871 [11,696; NA] | 1,297 [0,920; 1,827] p=0,1379 | 1,159 [0,953; 1,409] p=0,1387 | 6,4% [-2,0%; 14,8%] p=0,1368 | 0,983 [0,759; 1,273] p=0,8945 |
| Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| >60 ml/min | 98/206 (47,6%) | 21,224 [10,185; NA] | 92/227 (40,5%) | 43,236 [10,678; NA] | 1,332 [0,910; 1,949] p=0,1406 | 1,174 [0,949; 1,452] p=0,1404 | 7,0% [-2,3%; 16,4%] p=0,1395 | 1,036 [0,779; 1,377] p=0,8101 |
| ≤60 ml/min | 68/162 (42,0%) | 35,910 [10,415; NA] | 57/142 (40,1%) | 11,696 [7,491; NA] | 1,079 [0,682; 1,706] p=0,7461 | 1,046 [0,798; 1,370] p=0,7460 | 1,8% [-9,2%; 12,9%] p=0,7455 | 0,865 [0,608; 1,231] p=0,4203 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 153/335 (45,7%) | 27,006 [11,006; NA] | 139/340 (40,9%) | 39,951 [10,218; 47,671] | 1,216 [0,896; 1,649] p=0,2096 | 1,117 [0,940; 1,328] p=0,2098 | 4,8% [-2,7%; 12,3%] p=0,2087 | 0,946 [0,751; 1,190] p=0,6331 |
| beeinträchtigt | 12/31 (38,7%) | 27,203 [4,665; NA] | 10/29 (34,5%) | NA [4,632; NA] | 1,200 [0,419; 3,439] p=0,7364 | 1,123 [0,575; 2,192] p=0,7349 | 4,2% [-20,1%; 28,6%] p=0,7338 | 1,215 [0,521; 2,832] p=0,6520 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 45/98 (45,9%) | NA [16,066; NA] | 41/103 (39,8%) | 46,062 [26,710; NA] | 1,284 [0,733; 2,248] p=0,3825 | 1,154 [0,837; 1,589] p=0,3820 | 6,1% [-7,6%; 19,8%] p=0,3806 | 0,974 [0,638; 1,488] p=0,9036 |
| II | 77/163 (47,2%) | 15,967 [7,491; NA] | 62/156 (39,7%) | 40,772 [10,218; NA] | 1,357 [0,871; 2,117] p=0,1778 | 1,189 [0,924; 1,530] p=0,1795 | 7,5% [-3,4%; 18,3%] p=0,1757 | 1,071 [0,766; 1,497] p=0,6874 |
| III | 44/107 (41,1%) | 26,743 [5,191; NA] | 46/110 (41,8%) | 7,885 [4,830; 23,031] | 0,972 [0,566; 1,668] p=0,9172 | 0,983 [0,717; 1,349] p=0,9171 | -0,7% [-13,8%; 12,4%] p=0,9170 | 0,818 [0,540; 1,239] p=0,3428 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 97/225 (43,1%) | 35,910 [11,170; NA] | 87/231 (37,7%) | 43,696 [22,538; NA] | 1,254 [0,862; 1,825] p=0,2362 | 1,145 [0,915; 1,432] p=0,2365 | 5,4% [-3,5%; 14,4%] p=0,2351 | 1,050 [0,786; 1,403] p=0,7410 |
| Nicht-IgG | 32/74 (43,2%) | 27,138 [5,027; NA] | 31/76 (40,8%) | 23,031 [4,731; NA] | 1,106 [0,578; 2,116] p=0,7616 | 1,060 [0,728; 1,544] p=0,7608 | 2,5% [-13,3%; 18,2%] p=0,7608 | 0,828 [0,504; 1,359] p=0,4551 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Hochrisiko | 23/48 (47,9%) | 10,251 [5,027; NA] | 19/44 (43,2%) | 43,236 [7,655; NA] | 1,211 [0,532; 2,755] p=0,6506 | 1,110 [0,708; 1,739] p=0,6499 | 4,7% [-15,6%; 25,1%] p=0,6483 | 1,146 [0,623; 2,107] p=0,6609 |
| Standardrisiko | 118/271 (43,5%) | 35,023 [15,639; NA] | 113/279 (40,5%) | 35,943 [10,185; 53,782] | 1,133 [0,807; 1,590] p=0,4705 | 1,075 [0,883; 1,308] p=0,4702 | 3,0% [-5,2%; 11,3%] p=0,4699 | 0,899 [0,694; 1,164] p=0,4208 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 54/127 (42,5%) | NA [27,138; NA] | 44/123 (35,8%) | 53,782 [39,951; NA] | 1,328 [0,798; 2,211] p=0,2756 | 1,189 [0,871; 1,623] p=0,2768 | 6,7% [-5,3%; 18,8%] p=0,2732 | 1,003 [0,673; 1,494] p=0,9888 |
| ECOG-PS 1 | 78/178 (43,8%) | 15,639 [7,425; NA] | 79/187 (42,2%) | 10,218 [5,290; 40,871] | 1,066 [0,704; 1,614] p=0,7617 | 1,037 [0,819; 1,314] p=0,7614 | 1,6% [-8,6%; 11,7%] p=0,7614 | 0,861 [0,629; 1,177] p=0,3477 |
| ECOG-PS ≥2 | 34/63 (54,0%) | 4,895 [2,004; 22,834] | 26/59 (44,1%) | 10,251 [2,563; NA] | 1,488 [0,729; 3,038] p=0,2763 | 1,225 [0,849; 1,768] p=0,2790 | 9,9% [-7,8%; 27,6%] p=0,2719 | 1,308 [0,784; 2,181] p=0,3043 |
| Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 137/305 (44,9%) | 22,834 [10,218; NA] | 125/307 (40,7%) | 39,951 [10,218; 53,782] | 1,187 [0,862; 1,636] p=0,2940 | 1,103 [0,918; 1,325] p=0,2942 | 4,2% [-3,6%; 12,0%] p=0,2932 | 1,002 [0,786; 1,277] p=0,9901 |
| Nicht EMA-Population | 29/63 (46,0%) | 38,735 [10,251; NA] | 24/62 (38,7%) | 40,772 [4,665; NA] | 1,350 [0,663; 2,752] p=0,4094 | 1,189 [0,788; 1,795] p=0,4096 | 7,3% [-10,0%; 24,6%] p=0,4062 | 0,810 [0,471; 1,394] p=0,4468 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 152/368 (41,3%) | NA [21,684; NA] | 127/369 (34,4%) | NA [21,618; NA] | 1,338 [0,994; 1,803] p=0,0549 | 1,200 [0,995; 1,447] p=0,0558 | 6,9% [-0,1%; 13,9%] p=0,0542 | 1,040 [0,820; 1,318] p=0,7486 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 65/189 (34,4%) | NA [NA; NA] | 59/195 (30,3%) | NA [50,234; NA] | 1,208 [0,787; 1,854] p=0,3869 | 1,137 [0,850; 1,519] p=0,3868 | 4,1% [-5,2%; 13,5%] p=0,3861 | 0,960 [0,674; 1,365] p=0,8185 |
| weiblich | 87/179 (48,6%) | 15,704 [7,458; NA] | 68/174 (39,1%) | 28,386 [7,885; NA] | 1,474 [0,966; 2,250] p=0,0719 | 1,244 [0,979; 1,579] p=0,0737 | 9,5% [-0,8%; 19,8%] p=0,0701 | 1,116 [0,812; 1,534] p=0,4970 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 89/208 (42,8%) | NA [15,704; NA] | 68/208 (32,7%) | NA [21,355; NA] | 1,540 [1,033; 2,295] p=0,0339 | 1,309 [1,019; 1,681] p=0,0352 | 10,1% [0,8%; 19,4%] p=0,0327 | 1,108 [0,808; 1,520] p=0,5246 |
| Alter ≥75 Jahre | 63/160 (39,4%) | NA [10,448; NA] | 59/161 (36,6%) | NA [7,885; NA] | 1,123 [0,715; 1,763] p=0,6151 | 1,074 [0,812; 1,421] p=0,6147 | 2,7% [-7,9%; 13,3%] p=0,6144 | 0,969 [0,679; 1,383] p=0,8619 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 144/336 (42,9%) | NA [15,704; NA] | 119/339 (35,1%) | NA [21,355; NA] | 1,387 [1,016; 1,891] p=0,0390 | 1,221 [1,009; 1,477] p=0,0398 | 7,8% [0,4%; 15,1%] p=0,0383 | 1,060 [0,831; 1,352] p=0,6392 |
| andere | 8/32 (25,0%) | NA [23,984; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [7,425; NA] | 0,917 [0,294; 2,860] p=0,8818 | 0,938 [0,403; 2,180] p=0,8809 | -1,7% [-23,5%; 20,1%] p=0,8809 | 0,832 [0,309; 2,235] p=0,7148 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 37/101 (36,6%) | NA [7,754; NA] | 32/102 (31,4%) | NA [10,185; NA] | 1,265 [0,707; 2,263] p=0,4299 | 1,168 [0,795; 1,716] p=0,4299 | 5,3% [-7,8%; 18,3%] p=0,4282 | 1,020 [0,635; 1,639] p=0,9349 |
| andere | 115/267 (43,1%) | NA [15,704; NA] | 95/267 (35,6%) | NA [21,224; NA] | 1,370 [0,967; 1,941] p=0,0767 | 1,211 [0,979; 1,497] p=0,0777 | 7,5% [-0,8%; 15,8%] p=0,0756 | 1,050 [0,800; 1,379] p=0,7238 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 87/206 (42,2%) | NA [17,544; NA] | 79/227 (34,8%) | NA [28,386; NA] | 1,370 [0,929; 2,020] p=0,1126 | 1,214 [0,955; 1,541] p=0,1128 | 7,4% [-1,7%; 16,6%] p=0,1118 | 1,072 [0,790; 1,454] p=0,6546 |
| ≤60 ml/min | 65/162 (40,1%) | NA [10,218; NA] | 48/142 (33,8%) | NA [10,251; NA] | 1,312 [0,821; 2,097] p=0,2560 | 1,187 [0,882; 1,598] p=0,2584 | 6,3% [-4,5%; 17,2%] p=0,2531 | 0,995 [0,685; 1,446] p=0,9792 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 140/335 (41,8%) | NA [21,487; NA] | 119/340 (35,0%) | NA [21,355; NA] | 1,333 [0,977; 1,820] p=0,0699 | 1,194 [0,985; 1,447] p=0,0706 | 6,8% [-0,5%; 14,1%] p=0,0691 | 1,027 [0,804; 1,312] p=0,8292 |
| beeinträchtigt | 12/31 (38,7%) | 26,710 [4,665; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [10,251; NA] | 1,658 [0,558; 4,925] p=0,3651 | 1,403 [0,671; 2,934] p=0,3679 | 11,1% [-12,5%; 34,8%] p=0,3563 | 1,374 [0,561; 3,368] p=0,4867 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 43/98 (43,9%) | NA [26,710; NA] | 35/103 (34,0%) | NA [10,678; NA] | 1,519 [0,859; 2,687] p=0,1511 | 1,291 [0,910; 1,833] p=0,1525 | 9,9% [-3,5%; 23,3%] p=0,1484 | 1,058 [0,677; 1,654] p=0,8032 |
| II | 70/163 (42,9%) | NA [10,185; NA] | 47/156 (30,1%) | NA [NA; NA] | 1,746 [1,100; 2,770] p=0,0178 | 1,425 [1,059; 1,919] p=0,0195 | 12,8% [2,3%; 23,3%] p=0,0164 | 1,395 [0,964; 2,019] p=0,0777 |
| III | 39/107 (36,4%) | NA [7,458; NA] | 45/110 (40,9%) | 7,392 [4,698; NA] | 0,828 [0,479; 1,432] p=0,5010 | 0,891 [0,637; 1,247] p=0,5009 | -4,5% [-17,4%; 8,5%] p=0,4995 | 0,683 [0,444; 1,051] p=0,0833 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 98/225 (43,6%) | 48,789 [10,448; NA] | 70/231 (30,3%) | NA [50,234; NA] | 1,775 [1,208; 2,608] p=0,0034 | 1,437 [1,124; 1,838] p=0,0038 | 13,3% [4,5%; 22,0%] p=0,0031 | 1,333 [0,981; 1,812] p=0,0662 |
| Nicht-IgG | 25/74 (33,8%) | NA [7,754; NA] | 35/76 (46,1%) | 7,885 [4,665; NA] | 0,598 [0,309; 1,156] p=0,1264 | 0,734 [0,491; 1,096] p=0,1301 | -12,3% [-27,8%; 3,3%] p=0,1219 | 0,571 [0,341; 0,957] p=0,0334 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 17/48 (35,4%) | NA [4,698; NA] | 19/44 (43,2%) | 10,251 [4,928; NA] | 0,722 [0,311; 1,672] p=0,4483 | 0,820 [0,492; 1,367] p=0,4468 | -7,8% [-27,7%; 12,2%] p=0,4451 | 0,817 [0,424; 1,573] p=0,5454 |
| Standardrisiko | 108/271 (39,9%) | NA [26,710; NA] | 94/279 (33,7%) | NA [21,618; NA] | 1,304 [0,921; 1,846] p=0,1344 | 1,183 [0,949; 1,474] p=0,1350 | 6,2% [-1,9%; 14,2%] p=0,1334 | 0,975 [0,739; 1,286] p=0,8568 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 0 | 35/127 (27,6%) | NA [NA; NA] | 33/123 (26,8%) | NA [NA; NA] | 1,038 [0,594; 1,812] p=0,8971 | 1,027 [0,685; 1,541] p=0,8969 | 0,7% [-10,3%; 11,8%] p=0,8968 | 0,906 [0,563; 1,459] p=0,6852 |
| ECOG-PS 1 | 86/178 (48,3%) | 15,014 [5,454; NA] | 67/187 (35,8%) | NA [7,392; NA] | 1,674 [1,101; 2,546] p=0,0158 | 1,348 [1,056; 1,722] p=0,0166 | 12,5% [2,4%; 22,5%] p=0,0150 | 1,134 [0,823; 1,561] p=0,4423 |
| ECOG-PS ≥2 | 31/63 (49,2%) | 8,148 [2,168; 27,630] | 27/59 (45,8%) | 4,764 [4,698; 21,618] | 1,148 [0,564; 2,339] p=0,7046 | 1,075 [0,740; 1,563] p=0,7040 | 3,4% [-14,3%; 21,2%] p=0,7033 | 0,963 [0,572; 1,620] p=0,8863 |
| Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 133/305 (43,6%) | 34,267 [10,218; NA] | 114/307 (37,1%) | 50,234 [10,678; NA] | 1,309 [0,947; 1,810] p=0,1030 | 1,174 [0,968; 1,425] p=0,1037 | 6,5% [-1,3%; 14,2%] p=0,1020 | 1,065 [0,829; 1,369] p=0,6195 |
| Nicht EMA-Population | 19/63 (30,2%) | NA [NA; NA] | 13/62 (21,0%) | NA [NA; NA] | 1,628 [0,721; 3,675] p=0,2410 | 1,438 [0,780; 2,653] p=0,2445 | 9,2% [-6,0%; 24,4%] p=0,2360 | 1,040 [0,513; 2,110] p=0,9128 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 159/368 (43,2%) | 43,598 [18,497; NA] | 116/369 (31,4%) | NA [NA; NA] | 1,651 [1,223; 2,229] p=0,0010 | 1,373 [1,134; 1,663] p=0,0012 | 11,7% [4,8%; 18,7%] p=0,0009 | 1,227 [0,965; 1,560] p=0,0958 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 74/189 (39,2%) | NA [22,111; NA] | 58/195 (29,7%) | NA [43,335; NA] | 1,520 [0,995; 2,322] p=0,0526 | 1,316 [0,995; 1,741] p=0,0539 | 9,4% [-0,1%; 18,9%] p=0,0513 | 1,159 [0,822; 1,635] p=0,4001 |
| weiblich | 85/179 (47,5%) | 21,552 [7,721; NA] | 58/174 (33,3%) | NA [26,710; NA] | 1,809 [1,176; 2,782] p=0,0068 | 1,425 [1,098; 1,849] p=0,0078 | 14,2% [4,0%; 24,3%] p=0,0062 | 1,288 [0,922; 1,799] p=0,1377 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 88/208 (42,3%) | NA [21,552; NA] | 63/208 (30,3%) | NA [43,335; NA] | 1,688 [1,127; 2,528] p=0,0109 | 1,397 [1,077; 1,812] p=0,0118 | 12,0% [2,9%; 21,2%] p=0,0102 | 1,186 [0,858; 1,639] p=0,3015 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | 71/160 (44,4%) | 28,287 [10,152; NA] | 53/161 (32,9%) | NA [21,224; NA] | 1,626 [1,033; 2,557] p=0,0353 | 1,348 [1,018; 1,785] p=0,0370 | 11,5% [0,9%; 22,0%] p=0,0338 | 1,279 [0,895; 1,826] p=0,1764 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 149/336 (44,3%) | 38,275 [15,934; NA] | 110/339 (32,4%) | NA [39,195; NA] | 1,659 [1,213; 2,269] p=0,0015 | 1,367 [1,125; 1,661] p=0,0017 | 11,9% [4,6%; 19,2%] p=0,0014 | 1,209 [0,945; 1,547] p=0,1315 |
| andere | 10/32 (31,3%) | NA [13,405; NA] | 6/30 (20,0%) | NA [7,786; NA] | 1,818 [0,567; 5,834] p=0,3156 | 1,563 [0,647; 3,771] p=0,3208 | 11,3% [-10,3%; 32,8%] p=0,3054 | 1,533 [0,556; 4,224] p=0,4086 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 39/101 (38,6%) | 38,604 [15,704; NA] | 24/102 (23,5%) | NA [43,335; NA] | 2,044 [1,113; 3,755] p=0,0205 | 1,641 [1,070; 2,517] p=0,0232 | 15,1% [2,5%; 27,7%] p=0,0186 | 1,502 [0,903; 2,499] p=0,1171 |
| andere | 120/267 (44,9%) | 43,598 [15,704; NA] | 92/267 (34,5%) | NA [26,710; NA] | 1,553 [1,095; 2,201] p=0,0134 | 1,304 [1,055; 1,613] p=0,0141 | 10,5% [2,2%; 18,7%] p=0,0127 | 1,146 [0,873; 1,504] p=0,3259 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 92/206 (44,7%) | 38,439 [11,105; NA] | 69/227 (30,4%) | NA [NA; NA] | 1,848 [1,246; 2,741] p=0,0022 | 1,469 [1,146; 1,884] p=0,0024 | 14,3% [5,2%; 23,3%] p=0,0020 | 1,341 [0,981; 1,832] p=0,0654 |
| ≤60 ml/min | 67/162 (41,4%) | NA [15,704; NA] | 47/142 (33,1%) | NA [11,138; NA] | 1,426 [0,892; 2,279] p=0,1384 | 1,250 [0,928; 1,682] p=0,1417 | 8,3% [-2,6%; 19,1%] p=0,1352 | 1,053 [0,724; 1,530] p=0,7883 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 151/335 (45,1%) | 38,439 [15,934; NA] | 108/340 (31,8%) | NA [NA; NA] | 1,763 [1,288; 2,413] p=0,0004 | 1,419 [1,167; 1,726] p=0,0005 | 13,3% [6,0%; 20,6%] p=0,0003 | 1,246 [0,973; 1,596] p=0,0810 |
| beeinträchtigt | 8/31 (25,8%) | NA [10,185; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [11,138; NA] | 0,913 [0,291; 2,868] p=0,8772 | 0,935 [0,404; 2,165] p=0,8762 | -1,8% [-24,2%; 20,6%] p=0,8763 | 0,972 [0,364; 2,595] p=0,9549 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| I | 41/98 (41,8%) | NA [27,170; NA] | 32/103 (31,1%) | NA [43,335; NA] | 1,596 [0,894; 2,848] p=0,1135 | 1,347 [0,930; 1,950] p=0,1154 | 10,8% [-2,5%; 24,0%] p=0,1109 | 1,104 [0,695; 1,753] p=0,6749 |
| II | 78/163 (47,9%) | 21,552 [7,458; NA] | 51/156 (32,7%) | NA [27,006; NA] | 1,889 [1,200; 2,976] p=0,0059 | 1,464 [1,110; 1,930] p=0,0069 | 15,2% [4,5%; 25,8%] p=0,0052 | 1,418 [0,996; 2,018] p=0,0529 |
| III | 40/107 (37,4%) | 45,569 [11,039; NA] | 33/110 (30,0%) | NA [10,349; NA] | 1,393 [0,791; 2,452] p=0,2509 | 1,246 [0,855; 1,815] p=0,2518 | 7,4% [-5,2%; 19,9%] p=0,2487 | 1,072 [0,675; 1,704] p=0,7675 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 103/225 (45,8%) | 28,287 [10,645; NA] | 64/231 (27,7%) | NA [NA; NA] | 2,203 [1,492; 3,253] p<0,0001 | 1,652 [1,284; 2,126] p<0,0001 | 18,1% [9,4%; 26,8%] p<0,0001 | 1,559 [1,141; 2,130] p=0,0053 |
| Nicht-IgG | 31/74 (41,9%) | NA [5,125; NA] | 34/76 (44,7%) | 7,524 [4,764; NA] | 0,891 [0,467; 1,700] p=0,7261 | 0,936 [0,649; 1,351] p=0,7254 | -2,8% [-18,7%; 13,0%] p=0,7250 | 0,787 [0,483; 1,281] p=0,3343 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 21/48 (43,8%) | 21,552 [4,698; NA] | 15/44 (34,1%) | NA [7,786; NA] | 1,504 [0,646; 3,500] p=0,3456 | 1,283 [0,762; 2,161] p=0,3482 | 9,7% [-10,2%; 29,5%] p=0,3397 | 1,265 [0,651; 2,455] p=0,4881 |
| Standardrisiko | 110/271 (40,6%) | NA [22,834; NA] | 89/279 (31,9%) | NA [39,195; NA] | 1,459 [1,028; 2,069] p=0,0341 | 1,272 [1,017; 1,592] p=0,0350 | 8,7% [0,7%; 16,7%] p=0,0334 | 1,098 [0,830; 1,453] p=0,5133 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 38/127 (29,9%) | NA [NA; NA] | 26/123 (21,1%) | NA [NA; NA] | 1,593 [0,896; 2,833] p=0,1124 | 1,416 [0,918; 2,182] p=0,1156 | 8,8% [-2,0%; 19,5%] p=0,1092 | 1,241 [0,753; 2,044] p=0,3975 |
| ECOG-PS 1 | 84/178 (47,2%) | 17,774 [7,589; NA] | 65/187 (34,8%) | NA [15,704; NA] | 1,677 [1,101; 2,555] p=0,0159 | 1,358 [1,057; 1,744] p=0,0167 | 12,4% [2,4%; 22,5%] p=0,0150 | 1,154 [0,835; 1,596] p=0,3855 |
| ECOG-PS ≥2 | 37/63 (58,7%) | 4,665 [2,004; 5,421] | 25/59 (42,4%) | 10,152 [2,136; NA] | 1,935 [0,942; 3,976] p=0,0721 | 1,386 [0,965; 1,992] p=0,0775 | 16,4% [-1,2%; 33,9%] p=0,0672 | 1,530 [0,920; 2,543] p=0,1012 |
| Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 136/305 (44,6%) | 22,834 [11,105; NA] | 101/307 (32,9%) | NA [33,117; NA] | 1,641 [1,182; 2,279] p=0,0030 | 1,355 [1,106; 1,660] p=0,0033 | 11,7% [4,0%; 19,4%] p=0,0028 | 1,269 [0,981; 1,641] p=0,0701 |
| Nicht EMA-Population | 23/63 (36,5%) | NA [38,439; NA] | 15/62 (24,2%) | NA [43,335; NA] | 1,802 [0,830; 3,911] p=0,1361 | 1,509 [0,872; 2,610] p=0,1411 | 12,3% [-3,7%; 28,3%] p=0,1306 | 1,088 [0,567; 2,089] p=0,7993 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 61/368 (16,6%) | NA [NA; NA] | 43/369 (11,7%) | NA [NA; NA] | 1,502 [0,987; 2,287] p=0,0567 | 1,421 [0,987; 2,046] p=0,0588 | 4,9% [-0,1%; 9,9%] p=0,0559 | 1,228 [0,830; 1,817] p=0,3038 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 31/189 (16,4%) | NA [NA; NA] | 18/195 (9,2%) | NA [NA; NA] | 1,929 [1,039; 3,583] p=0,0355 | 1,777 [1,030; 3,065] p=0,0388 | 7,2% [0,5%; 13,8%] p=0,0349 | 1,578 [0,883; 2,822] p=0,1236 |
| weiblich | 30/179 (16,8%) | NA [NA; NA] | 25/174 (14,4%) | NA [NA; NA] | 1,200 [0,674; 2,137] p=0,5362 | 1,166 [0,716; 1,900] p=0,5363 | 2,4% [-5,2%; 9,9%] p=0,5350 | 1,020 [0,599; 1,736] p=0,9426 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 37/208 (17,8%) | NA [NA; NA] | 20/208 (9,6%) | NA [NA; NA] | 2,034 [1,136; 3,640] p=0,0155 | 1,850 [1,112; 3,077] p=0,0178 | 8,2% [1,6%; 14,7%] p=0,0146 | 1,604 [0,931; 2,765] p=0,0890 |
| Alter ≥75 Jahre | 24/160 (15,0%) | NA [NA; NA] | 23/161 (14,3%) | NA [NA; NA] | 1,059 [0,570; 1,966] p=0,8566 | 1,050 [0,619; 1,781] p=0,8564 | 0,7% [-7,0%; 8,4%] p=0,8564 | 0,942 [0,532; 1,670] p=0,8383 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 55/336 (16,4%) | NA [NA; NA] | 42/339 (12,4%) | NA [NA; NA] | 1,384 [0,897; 2,135] p=0,1408 | 1,321 [0,911; 1,917] p=0,1424 | 4,0% [-1,3%; 9,3%] p=0,1401 | 1,148 [0,768; 1,716] p=0,5014 |
| andere | 6/32 (18,8%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 6,692 [0,755; 59,331] p=0,0573 | 5,625 [0,719; 44,027] p=0,0999 | 15,4% [0,4%; 30,4%] p=0,0436 | 5,850 [0,704; 48,611] p=0,1020 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 17/101 (16,8%) | NA [NA; NA] | 12/102 (11,8%) | NA [NA; NA] | 1,518 [0,684; 3,366] p=0,3035 | 1,431 [0,721; 2,841] p=0,3061 | 5,1% [-4,5%; 14,7%] p=0,3014 | 1,277 [0,608; 2,681] p=0,5179 |
| andere | 44/267 (16,5%) | NA [NA; NA] | 31/267 (11,6%) | NA [NA; NA] | 1,502 [0,916; 2,463] p=0,1057 | 1,419 [0,926; 2,176] p=0,1081 | 4,9% [-1,0%; 10,7%] p=0,1046 | 1,244 [0,786; 1,971] p=0,3518 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 35/206 (17,0%) | NA [NA; NA] | 31/227 (13,7%) | NA [NA; NA] | 1,294 [0,765; 2,188] p=0,3356 | 1,244 [0,797; 1,942] p=0,3361 | 3,3% [-3,5%; 10,1%] p=0,3367 | 1,089 [0,671; 1,766] p=0,7310 |
| ≤60 ml/min | 26/162 (16,0%) | NA [NA; NA] | 12/142 (8,5%) | NA [NA; NA] | 2,071 [1,003; 4,276] p=0,0460 | 1,899 [0,996; 3,623] p=0,0516 | 7,6% [0,3%; 14,9%] p=0,0405 | 1,672 [0,843; 3,316] p=0,1413 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 54/335 (16,1%) | NA [NA; NA] | 39/340 (11,5%) | NA [NA; NA] | 1,483 [0,953; 2,309] p=0,0800 | 1,405 [0,958; 2,062] p=0,0818 | 4,6% [-0,5%; 9,8%] p=0,0794 | 1,217 [0,806; 1,839] p=0,3497 |
| beeinträchtigt | 7/31 (22,6%) | NA [22,111; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [NA; NA] | 1,823 [0,473; 7,033] p=0,3834 | 1,637 [0,535; 5,014] p=0,3880 | 8,8% [-10,6%; 28,1%] p=0,3732 | 1,676 [0,491; 5,727] p=0,4100 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 18/98 (18,4%) | NA [NA; NA] | 11/103 (10,7%) | NA [NA; NA] | 1,882 [0,839; 4,221] p=0,1220 | 1,720 [0,856; 3,454] p=0,1274 | 7,7% [-2,0%; 17,4%] p=0,1208 | 1,459 [0,689; 3,089] p=0,3239 |
| II | 25/163 (15,3%) | NA [NA; NA] | 17/156 (10,9%) | NA [NA; NA] | 1,481 [0,766; 2,865] p=0,2418 | 1,407 [0,791; 2,503] p=0,2446 | 4,4% [-2,9%; 11,8%] p=0,2385 | 1,286 [0,694; 2,385] p=0,4242 |
| III | 18/107 (16,8%) | NA [NA; NA] | 15/110 (13,6%) | NA [NA; NA] | 1,281 [0,609; 2,695] p=0,5144 | 1,234 [0,656; 2,320] p=0,5145 | 3,2% [-6,4%; 12,7%] p=0,5135 | 1,057 [0,532; 2,101] p=0,8741 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| IgG | 36/225 (16,0%) | NA [NA; NA] | 24/231 (10,4%) | NA [NA; NA] | 1,643 [0,945; 2,856] p=0,0767 | 1,540 [0,950; 2,496] p=0,0796 | 5,6% [-0,6%; 11,8%] p=0,0761 | 1,392 [0,830; 2,333] p=0,2097 |
| Nicht-IgG | 13/74 (17,6%) | NA [NA; NA] | 13/76 (17,1%) | NA [NA; NA] | 1,033 [0,443; 2,406] p=0,9406 | 1,027 [0,511; 2,066] p=0,9404 | 0,5% [-11,7%; 12,6%] p=0,9404 | 0,876 [0,405; 1,894] p=0,7359 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 9/48 (18,8%) | NA [NA; NA] | 8/44 (18,2%) | NA [NA; NA] | 1,038 [0,362; 2,981] p=0,9444 | 1,031 [0,436; 2,437] p=0,9441 | 0,6% [-15,3%; 16,4%] p=0,9440 | 0,957 [0,369; 2,482] p=0,9280 |
| Standardrisiko | 46/271 (17,0%) | NA [NA; NA] | 30/279 (10,8%) | NA [NA; NA] | 1,697 [1,035; 2,781] p=0,0347 | 1,579 [1,028; 2,423] p=0,0368 | 6,2% [0,5%; 12,0%] p=0,0343 | 1,375 [0,868; 2,180] p=0,1752 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 20/127 (15,7%) | NA [NA; NA] | 16/123 (13,0%) | NA [NA; NA] | 1,250 [0,615; 2,542] p=0,5381 | 1,211 [0,659; 2,225] p=0,5383 | 2,7% [-5,9%; 11,4%] p=0,5365 | 1,121 [0,581; 2,164] p=0,7331 |
| ECOG-PS 1 | 25/178 (14,0%) | NA [NA; NA] | 17/187 (9,1%) | NA [NA; NA] | 1,634 [0,850; 3,142] p=0,1387 | 1,545 [0,864; 2,762] p=0,1422 | 5,0% [-1,6%; 11,5%] p=0,1388 | 1,267 [0,683; 2,348] p=0,4525 |
| ECOG-PS ≥2 | 16/63 (25,4%) | NA [38,702; NA] | 10/59 (16,9%) | NA [NA; NA] | 1,668 [0,688; 4,044] p=0,2568 | 1,498 [0,740; 3,035] p=0,2614 | 8,4% [-5,9%; 22,8%] p=0,2500 | 1,497 [0,678; 3,305] p=0,3184 |
| Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 49/305 (16,1%) | NA [NA; NA] | 38/307 (12,4%) | NA [NA; NA] | 1,355 [0,858; 2,140] p=0,1918 | 1,298 [0,876; 1,923] p=0,1933 | 3,7% [-1,8%; 9,2%] p=0,1910 | 1,171 [0,766; 1,790] p=0,4652 |
| Nicht EMA-Population | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 5/62 (8,1%) | NA [NA; NA] | 2,682 [0,884; 8,136] p=0,0744 | 2,362 [0,884; 6,309] p=0,0865 | 11,0% [-0,8%; 22,8%] p=0,0688 | 1,855 [0,653; 5,271] p=0,2459 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 56/368 (15,2%) | NA [NA; NA] | 49/369 (13,3%) | NA [NA; NA] | 1,176 [0,774; 1,786] p=0,4491 | 1,145 [0,806; 1,627] p=0,4485 | 1,9% [-3,1%; 6,9%] p=0,4481 | 1,042 [0,709; 1,532] p=0,8331 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 35/189 (18,5%) | NA [NA; NA] | 18/195 (9,2%) | NA [NA; NA] | 2,235 [1,217; 4,105] p=0,0084 | 2,006 [1,178; 3,416] p=0,0103 | 9,3% [2,4%; 16,2%] p=0,0080 | 1,798 [1,018; 3,177] p=0,0432 |
| weiblich | 21/179 (11,7%) | NA [NA; NA] | 31/174 (17,8%) | NA [NA; NA] | 0,613 [0,337; 1,115] p=0,1073 | 0,658 [0,394; 1,100] p=0,1105 | -6,1% [-13,5%; 1,3%] p=0,1064 | 0,575 [0,330; 1,001] p=0,0505 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 26/208 (12,5%) | NA [NA; NA] | 27/208 (13,0%) | NA [NA; NA] | 0,958 [0,538; 1,704] p=0,8832 | 0,963 [0,582; 1,593] p=0,8831 | -0,5% [-6,9%; 5,9%] p=0,8831 | 0,838 [0,488; 1,436] p=0,5195 |
| Alter ≥75 Jahre | 30/160 (18,8%) | NA [NA; NA] | 22/161 (13,7%) | NA [NA; NA] | 1,458 [0,800; 2,656] p=0,2170 | 1,372 [0,828; 2,273] p=0,2193 | 5,1% [-3,0%; 13,1%] p=0,2154 | 1,243 [0,716; 2,156] p=0,4395 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 49/336 (14,6%) | NA [NA; NA] | 43/339 (12,7%) | NA [NA; NA] | 1,175 [0,756; 1,826] p=0,4725 | 1,150 [0,786; 1,682] p=0,4727 | 1,9% [-3,3%; 7,1%] p=0,4721 | 1,013 [0,672; 1,527] p=0,9507 |
| andere | 7/32 (21,9%) | NA [NA; NA] | 6/30 (20,0%) | NA [15,770; NA] | 1,120 [0,329; 3,816] p=0,8573 | 1,094 [0,415; 2,885] p=0,8563 | 1,9% [-18,4%; 22,1%] p=0,8560 | 0,949 [0,318; 2,833] p=0,9253 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 25/101 (24,8%) | NA [NA; NA] | 22/102 (21,6%) | NA [NA; NA] | 1,196 [0,622; 2,299] p=0,5917 | 1,148 [0,694; 1,897] p=0,5913 | 3,2% [-8,4%; 14,8%] p=0,5906 | 1,066 [0,600; 1,892] p=0,8284 |
| andere | 31/267 (11,6%) | NA [NA; NA] | 27/267 (10,1%) | NA [NA; NA] | 1,168 [0,676; 2,016] p=0,5784 | 1,148 [0,705; 1,869] p=0,5784 | 1,5% [-3,8%; 6,8%] p=0,5779 | 0,996 [0,594; 1,669] p=0,9875 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| >60 ml/min | 34/206 (16,5%) | NA [NA; NA] | 29/227 (12,8%) | NA [NA; NA] | 1,350 [0,790; 2,307] p=0,2722 | 1,292 [0,817; 2,043] p=0,2731 | 3,7% [-2,9%; 10,4%] p=0,2735 | 1,173 [0,714; 1,926] p=0,5279 |
| ≤60 ml/min | 22/162 (13,6%) | NA [NA; NA] | 20/142 (14,1%) | NA [NA; NA] | 0,959 [0,499; 1,841] p=0,8990 | 0,964 [0,550; 1,691] p=0,8988 | -0,5% [-8,3%; 7,3%] p=0,8989 | 0,814 [0,444; 1,493] p=0,5069 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 50/335 (14,9%) | NA [NA; NA] | 45/340 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,150 [0,745; 1,776] p=0,5281 | 1,128 [0,776; 1,638] p=0,5282 | 1,7% [-3,6%; 6,9%] p=0,5279 | 0,981 [0,656; 1,469] p=0,9267 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [27,203; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [NA; NA] | 1,500 [0,377; 5,970] p=0,5668 | 1,403 [0,440; 4,474] p=0,5668 | 5,6% [-13,2%; 24,3%] p=0,5606 | 1,411 [0,398; 5,007] p=0,5944 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 18/98 (18,4%) | NA [NA; NA] | 11/103 (10,7%) | NA [NA; NA] | 1,882 [0,839; 4,221] p=0,1220 | 1,720 [0,856; 3,454] p=0,1274 | 7,7% [-2,0%; 17,4%] p=0,1208 | 1,534 [0,724; 3,248] p=0,2639 |
| II | 21/163 (12,9%) | NA [NA; NA] | 20/156 (12,8%) | NA [NA; NA] | 1,006 [0,522; 1,938] p=0,9866 | 1,005 [0,567; 1,780] p=0,9866 | 0,1% [-7,3%; 7,4%] p=0,9866 | 0,893 [0,483; 1,649] p=0,7172 |
| III | 17/107 (15,9%) | NA [NA; NA] | 18/110 (16,4%) | NA [NA; NA] | 0,965 [0,468; 1,991] p=0,9243 | 0,971 [0,529; 1,782] p=0,9241 | -0,5% [-10,3%; 9,3%] p=0,9241 | 0,846 [0,436; 1,642] p=0,6208 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 40/225 (17,8%) | NA [NA; NA] | 31/231 (13,4%) | NA [NA; NA] | 1,395 [0,838; 2,323] p=0,1999 | 1,325 [0,860; 2,040] p=0,2016 | 4,4% [-2,3%; 11,0%] p=0,1993 | 1,199 [0,750; 1,916] p=0,4491 |
| Nicht-IgG | 5/74 (6,8%) | NA [NA; NA] | 9/76 (11,8%) | NA [NA; NA] | 0,539 [0,172; 1,693] p=0,2860 | 0,571 [0,201; 1,623] p=0,2927 | -5,1% [-14,3%; 4,2%] p=0,2810 | 0,478 [0,160; 1,428] p=0,1861 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 5/48 (10,4%) | NA [NA; NA] | 8/44 (18,2%) | NA [NA; NA] | 0,523 [0,157; 1,741] p=0,2881 | 0,573 [0,203; 1,621] p=0,2937 | -7,8% [-22,1%; 6,5%] p=0,2873 | 0,529 [0,173; 1,616] p=0,2635 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Standardrisiko | 42/271 (15,5%) | NA [NA; NA] | 39/279 (14,0%) | NA [NA; NA] | 1,129 [0,704; 1,809] p=0,6154 | 1,109 [0,741; 1,658] p=0,6153 | 1,5% [-4,4%; 7,4%] p=0,6152 | 0,954 [0,616; 1,476] p=0,8326 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 14/127 (11,0%) | NA [NA; NA] | 12/123 (9,8%) | NA [NA; NA] | 1,146 [0,508; 2,587] p=0,7432 | 1,130 [0,544; 2,345] p=0,7430 | 1,3% [-6,3%; 8,8%] p=0,7425 | 1,044 [0,483; 2,258] p=0,9124 |
| ECOG-PS 1 | 30/178 (16,9%) | NA [NA; NA] | 28/187 (15,0%) | NA [NA; NA] | 1,151 [0,656; 2,018] p=0,6237 | 1,126 [0,702; 1,805] p=0,6235 | 1,9% [-5,6%; 9,4%] p=0,6235 | 0,948 [0,566; 1,588] p=0,8387 |
| ECOG-PS \geq 2 | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 9/59 (15,3%) | NA [43,663; NA] | 1,307 [0,506; 3,374] p=0,5807 | 1,249 [0,568; 2,746] p=0,5807 | 3,8% [-9,6%; 17,1%] p=0,5775 | 1,170 [0,492; 2,782] p=0,7229 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 51/305 (16,7%) | NA [NA; NA] | 43/307 (14,0%) | NA [NA; NA] | 1,233 [0,793; 1,916] p=0,3521 | 1,194 [0,822; 1,735] p=0,3526 | 2,7% [-3,0%; 8,4%] p=0,3514 | 1,091 [0,727; 1,637] p=0,6753 |
| Nicht EMA-Population | 5/63 (7,9%) | NA [NA; NA] | 6/62 (9,7%) | NA [NA; NA] | 0,805 [0,232; 2,787] p=0,7322 | 0,820 [0,264; 2,549] p=0,7317 | -1,7% [-11,7%; 8,2%] p=0,7313 | 0,637 [0,194; 2,090] p=0,4567 |

Anhang 4-I Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ C30 Symptomskalen Verschlechterung*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 164/368 (44,6%) | 39,425 [27,203; 54,505] | 168/369 (45,5%) | 17,971 [10,776; 27,269] | 0,961 [0,718; 1,287] p=0,7909 | 0,979 [0,835; 1,147] p=0,7907 | -1,0% [-8,1%; 6,2%] p=0,7907 | 0,691 [0,555; 0,859] p=0,0009 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 93/189 (49,2%) | 25,298 [17,544; 41,068] | 93/195 (47,7%) | 16,591 [9,988; 26,776] | 1,063 [0,712; 1,586] p=0,7669 | 1,032 [0,839; 1,268] p=0,7666 | 1,5% [-8,5%; 11,5%] p=0,7666 | 0,746 [0,559; 0,996] p=0,0472 |
| weiblich | 71/179 (39,7%) | 55,721 [35,253; NA] | 75/174 (43,1%) | 21,520 [11,335; 34,366] | 0,868 [0,568; 1,326] p=0,5125 | 0,920 [0,718; 1,180] p=0,5121 | -3,4% [-13,7%; 6,8%] p=0,5117 | 0,637 [0,459; 0,885] p=0,0072 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 89/208 (42,8%) | 50,891 [32,296; NA] | 91/208 (43,8%) | 21,322 [15,704; 33,117] | 0,962 [0,652; 1,417] p=0,8433 | 0,978 [0,785; 1,219] p=0,8431 | -1,0% [-10,5%; 8,6%] p=0,8431 | 0,672 [0,500; 0,903] p=0,0084 |
| Alter ≥75 Jahre | 75/160 (46,9%) | 32,197 [21,421; 49,281] | 77/161 (47,8%) | 11,335 [9,988; 26,021] | 0,963 [0,621; 1,492] p=0,8647 | 0,980 [0,778; 1,234] p=0,8645 | -1,0% [-11,9%; 10,0%] p=0,8645 | 0,724 [0,526; 0,997] p=0,0477 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 151/336 (44,9%) | 39,425 [27,006; 54,505] | 154/339 (45,4%) | 17,971 [10,776; 27,269] | 0,981 [0,724; 1,328] p=0,8989 | 0,989 [0,838; 1,168] p=0,8988 | -0,5% [-8,0%; 7,0%] p=0,8988 | 0,700 [0,558; 0,878] p=0,0020 |
| andere | 13/32 (40,6%) | 45,569 [10,152; NA] | 14/30 (46,7%) | 17,018 [4,731; 38,012] | 0,782 [0,286; 2,138] p=0,6344 | 0,871 [0,494; 1,535] p=0,6319 | -6,0% [-30,7%; 18,6%] p=0,6311 | 0,625 [0,292; 1,339] p=0,2270 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 47/101 (46,5%) | 32,789 [11,400; 50,891] | 38/102 (37,3%) | 28,715 [9,955; NA] | 1,466 [0,837; 2,567] p=0,1813 | 1,249 [0,900; 1,733] p=0,1829 | 9,3% [-4,2%; 22,8%] p=0,1784 | 0,926 [0,601; 1,425] p=0,7256 |
| andere | 117/267 (43,8%) | 45,897 [27,236; NA] | 130/267 (48,7%) | 16,000 [10,415; 22,998] | 0,822 [0,585; 1,156] p=0,2596 | 0,900 [0,749; 1,081] p=0,2600 | -4,9% [-13,3%; 3,6%] p=0,2586 | 0,624 [0,485; 0,803] p=0,0002 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 85/206 (41,3%) | 48,690 [32,296; NA] | 105/227 (46,3%) | 21,322 [10,448; 28,189] | 0,816 [0,558; 1,195] p=0,2963 | 0,892 [0,720; 1,106] p=0,2976 | -5,0% [-14,3%; 4,3%] p=0,2948 | 0,618 [0,463; 0,825] p=0,0011 |
| ≤60 ml/min | 79/162 (48,8%) | 32,296 [15,934; 50,891] | 63/142 (44,4%) | 17,971 [9,955; 28,715] | 1,194 [0,759; 1,876] p=0,4438 | 1,099 [0,862; 1,401] p=0,4449 | 4,4% [-6,8%; 15,6%] p=0,4424 | 0,786 [0,563; 1,098] p=0,1581 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 154/335 (46,0%) | 39,425 [26,743; 54,144] | 153/340 (45,0%) | 21,224 [10,875; 27,663] | 1,040 [0,768; 1,408] p=0,8004 | 1,022 [0,866; 1,205] p=0,8002 | 1,0% [-6,5%; 8,5%] p=0,8002 | 0,703 [0,560; 0,881] p=0,0022 |
| beeinträchtigt | 9/31 (29,0%) | NA [18,168; NA] | 15/29 (51,7%) | 9,955 [4,698; NA] | 0,382 [0,132; 1,106] p=0,0754 | 0,561 [0,292; 1,079] p=0,0831 | -22,7% [-46,9%; 1,5%] p=0,0662 | 0,498 [0,218; 1,139] p=0,0985 |
| Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 46/98 (46,9%) | 45,897 [21,717; NA] | 55/103 (53,4%) | 10,448 [7,721; 33,807] | 0,772 [0,444; 1,344] p=0,3611 | 0,879 [0,666; 1,160] p=0,3620 | -6,5% [-20,3%; 7,3%] p=0,3589 | 0,631 [0,426; 0,934] p=0,0215 |
| II | 78/163 (47,9%) | 32,296 [21,322; 54,144] | 72/156 (46,2%) | 21,322 [10,448; 33,117] | 1,071 [0,690; 1,662] p=0,7616 | 1,037 [0,821; 1,309] p=0,7613 | 1,7% [-9,3%; 12,7%] p=0,7612 | 0,736 [0,532; 1,018] p=0,0636 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| III | 40/107 (37,4%) | 45,569 [27,006; NA] | 41/110 (37,3%) | 17,971 [10,743; 32,460] | 1,005 [0,580; 1,742] p=0,9866 | 1,003 [0,710; 1,416] p=0,9866 | 0,1% [-12,8%; 13,0%] p=0,9866 | 0,674 [0,432; 1,053] p=0,0829 |
| Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 98/225 (43,6%) | 45,897 [27,236; 60,485] | 111/231 (48,1%) | 16,591 [10,415; 27,663] | 0,834 [0,577; 1,206] p=0,3359 | 0,906 [0,742; 1,107] p=0,3363 | -4,5% [-13,6%; 4,6%] p=0,3348 | 0,650 [0,494; 0,855] p=0,0020 |
| Nicht-IgG | 32/74 (43,2%) | 52,501 [15,671; NA] | 31/76 (40,8%) | 26,021 [8,279; NA] | 1,106 [0,578; 2,116] p=0,7616 | 1,060 [0,728; 1,544] p=0,7608 | 2,5% [-13,3%; 18,2%] p=0,7608 | 0,649 [0,391; 1,078] p=0,0950 |
| Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 19/48 (39,6%) | 32,329 [10,185; NA] | 22/44 (50,0%) | 21,224 [4,797; 28,189] | 0,655 [0,287; 1,498] p=0,3180 | 0,792 [0,501; 1,251] p=0,3171 | -10,4% [-30,7%; 9,8%] p=0,3131 | 0,534 [0,285; 1,003] p=0,0510 |
| Standardrisiko | 126/271 (46,5%) | 35,253 [23,228; 54,505] | 124/279 (44,4%) | 17,971 [10,448; 27,663] | 1,086 [0,776; 1,520] p=0,6296 | 1,046 [0,871; 1,256] p=0,6293 | 2,1% [-6,3%; 10,4%] p=0,6292 | 0,743 [0,579; 0,954] p=0,0198 |
| Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 76/127 (59,8%) | 26,743 [16,033; 41,068] | 75/123 (61,0%) | 10,448 [7,524; 21,224] | 0,954 [0,574; 1,584] p=0,8550 | 0,981 [0,803; 1,200] p=0,8547 | -1,1% [-13,3%; 11,0%] p=0,8547 | 0,647 [0,468; 0,894] p=0,0083 |
| ECOG-PS 1 | 73/178 (41,0%) | 46,029 [25,298; NA] | 76/187 (40,6%) | 21,520 [10,185; 34,990] | 1,015 [0,669; 1,542] p=0,9428 | 1,009 [0,788; 1,292] p=0,9428 | 0,4% [-9,7%; 10,5%] p=0,9428 | 0,704 [0,509; 0,972] p=0,0331 |
| ECOG-PS \geq 2 | 15/63 (23,8%) | NA [52,501; NA] | 17/59 (28,8%) | 34,366 [21,322; NA] | 0,772 [0,344; 1,733] p=0,5318 | 0,826 [0,455; 1,501] p=0,5309 | -5,0% [-20,6%; 10,6%] p=0,5302 | 0,697 [0,343; 1,416] p=0,3182 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 137/305 (44,9%) | 32,920 [22,209; 52,501] | 136/307 (44,3%) | 21,322 [10,743; 32,460] | 1,025 [0,745; 1,410] p=0,8778 | 1,014 [0,850; 1,210] p=0,8777 | 0,6% [-7,3%; 8,5%] p=0,8777 | 0,767 [0,604; 0,973] p=0,0290 |
| Nicht EMA-Population | 27/63 (42,9%) | 60,485 [27,006; NA] | 32/62 (51,6%) | 16,000 [8,279; 27,269] | 0,703 [0,347; 1,423] p=0,3288 | 0,830 [0,572; 1,206] p=0,3291 | -8,8% [-26,2%; 8,7%] p=0,3250 | 0,422 [0,249; 0,715] p=0,0013 |
| Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 237/368 (64,4%) | 4,862 [4,698; 7,524] | 225/369 (61,0%) | 4,797 [4,632; 7,491] | 1,160 [0,856; 1,572] p=0,3389 | 1,055 [0,946; 1,178] p=0,3373 | 3,4% [-3,5%; 10,2%] p=0,3366 | 0,850 [0,706; 1,023] p=0,0864 |
| Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 124/189 (65,6%) | 4,830 [4,041; 7,524] | 120/195 (61,5%) | 4,731 [3,121; 7,491] | 1,192 [0,786; 1,808] p=0,4080 | 1,066 [0,916; 1,241] p=0,4075 | 4,1% [-5,5%; 13,7%] p=0,4068 | 0,882 [0,685; 1,134] p=0,3267 |
| weiblich | 113/179 (63,1%) | 4,895 [4,698; 10,645] | 105/174 (60,3%) | 4,797 [2,398; 10,218] | 1,125 [0,732; 1,729] p=0,5911 | 1,046 [0,887; 1,233] p=0,5909 | 2,8% [-7,4%; 12,9%] p=0,5905 | 0,828 [0,634; 1,082] p=0,1669 |
| Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 131/208 (63,0%) | 7,458 [4,731; 10,086] | 127/208 (61,1%) | 4,665 [2,168; 7,228] | 1,085 [0,730; 1,612] p=0,6865 | 1,031 [0,887; 1,199] p=0,6862 | 1,9% [-7,4%; 11,2%] p=0,6861 | 0,767 [0,600; 0,981] p=0,0344 |
| Alter \geq 75 Jahre | 106/160 (66,3%) | 4,698 [2,201; 7,425] | 98/161 (60,9%) | 5,191 [4,665; 10,218] | 1,262 [0,800; 1,990] p=0,3174 | 1,088 [0,922; 1,285] p=0,3174 | 5,4% [-5,1%; 15,9%] p=0,3158 | 0,982 [0,745; 1,294] p=0,8960 |
| Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 218/336 (64,9%) | 4,862 [4,698; 7,524] | 207/339 (61,1%) | 4,698 [4,600; 7,458] | 1,178 [0,862; 1,611] p=0,3046 | 1,063 [0,946; 1,193] p=0,3046 | 3,8% [-3,5%; 11,1%] p=0,3038 | 0,852 [0,704; 1,032] p=0,1011 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 19/32 (59,4%) | 7,425 [2,103; 21,585] | 18/30 (60,0%) | 7,524 [1,971; 21,257] | 0,974 [0,353; 2,690] p=0,9603 | 0,990 [0,657; 1,490] p=0,9600 | -0,6% [-25,1%; 23,8%] p=0,9600 | 0,835 [0,435; 1,600] p=0,5864 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 62/101 (61,4%) | 4,731 [2,201; 7,655] | 56/102 (54,9%) | 5,224 [4,632; 10,185] | 1,306 [0,747; 2,284] p=0,3503 | 1,118 [0,885; 1,413] p=0,3502 | 6,5% [-7,1%; 20,0%] p=0,3480 | 0,933 [0,646; 1,348] p=0,7131 |
| andere | 175/267 (65,5%) | 5,487 [4,698; 7,984] | 169/267 (63,3%) | 4,698 [2,793; 7,491] | 1,103 [0,774; 1,572] p=0,5879 | 1,036 [0,913; 1,175] p=0,5877 | 2,2% [-5,9%; 10,4%] p=0,5875 | 0,820 [0,663; 1,014] p=0,0669 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 131/206 (63,6%) | 7,491 [4,731; 10,448] | 135/227 (59,5%) | 4,698 [2,628; 7,655] | 1,190 [0,807; 1,755] p=0,3795 | 1,069 [0,921; 1,241] p=0,3782 | 4,1% [-5,0%; 13,3%] p=0,3781 | 0,831 [0,653; 1,058] p=0,1322 |
| ≤60 ml/min | 106/162 (65,4%) | 4,698 [2,201; 7,425] | 90/142 (63,4%) | 4,928 [3,121; 9,955] | 1,094 [0,683; 1,751] p=0,7097 | 1,032 [0,873; 1,221] p=0,7098 | 2,1% [-8,7%; 12,8%] p=0,7094 | 0,879 [0,662; 1,167] p=0,3732 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 219/335 (65,4%) | 4,830 [4,698; 7,524] | 205/340 (60,3%) | 4,895 [4,665; 7,524] | 1,243 [0,909; 1,700] p=0,1725 | 1,084 [0,965; 1,218] p=0,1727 | 5,1% [-2,2%; 12,4%] p=0,1715 | 0,874 [0,721; 1,058] p=0,1665 |
| beeinträchtigt | 17/31 (54,8%) | 10,185 [1,971; 37,782] | 20/29 (69,0%) | 1,971 [1,906; 9,955] | 0,546 [0,190; 1,574] p=0,2647 | 0,795 [0,532; 1,189] p=0,2638 | -14,1% [-38,4%; 10,2%] p=0,2545 | 0,607 [0,315; 1,169] p=0,1355 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 69/98 (70,4%) | 4,764 [3,220; 8,345] | 70/103 (68,0%) | 4,665 [1,971; 7,392] | 1,122 [0,616; 2,043] p=0,7080 | 1,036 [0,861; 1,246] p=0,7072 | 2,4% [-10,3%; 15,2%] p=0,7071 | 0,761 [0,545; 1,063] p=0,1091 |
| II | 113/163 (69,3%) | 4,731 [4,632; 7,491] | 104/156 (66,7%) | 4,698 [2,628; 7,228] | 1,130 [0,706; 1,809] p=0,6114 | 1,040 [0,894; 1,209] p=0,6113 | 2,7% [-7,6%; 12,9%] p=0,6108 | 0,834 [0,638; 1,090] p=0,1845 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| III | 55/107 (51,4%) | 7,556 [4,698; 21,520] | 51/110 (46,4%) | 10,645 [4,665; 16,526] | 1,224 [0,718; 2,085] p=0,4589 | 1,109 [0,844; 1,456] p=0,4584 | 5,0% [-8,2%; 18,3%] p=0,4573 | 0,997 [0,680; 1,461] p=0,9877 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 141/225 (62,7%) | 4,895 [4,665; 7,556] | 143/231 (61,9%) | 4,895 [4,632; 7,655] | 1,033 [0,707; 1,509] p=0,8669 | 1,012 [0,878; 1,168] p=0,8667 | 0,8% [-8,1%; 9,7%] p=0,8667 | 0,865 [0,685; 1,093] p=0,2241 |
| Nicht-IgG | 47/74 (63,5%) | 7,491 [4,698; 17,314] | 43/76 (56,6%) | 7,458 [4,632; 10,645] | 1,336 [0,694; 2,573] p=0,3877 | 1,123 [0,864; 1,459] p=0,3870 | 6,9% [-8,7%; 22,6%] p=0,3847 | 0,818 [0,537; 1,245] p=0,3478 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 24/48 (50,0%) | 7,425 [2,070; NA] | 26/44 (59,1%) | 4,928 [2,004; 10,185] | 0,692 [0,303; 1,580] p=0,3845 | 0,846 [0,582; 1,231] p=0,3823 | -9,1% [-29,4%; 11,2%] p=0,3795 | 0,707 [0,404; 1,237] p=0,2251 |
| Standardrisiko | 185/271 (68,3%) | 4,731 [4,665; 7,425] | 170/279 (60,9%) | 4,731 [4,600; 7,655] | 1,379 [0,971; 1,959] p=0,0725 | 1,120 [0,990; 1,268] p=0,0728 | 7,3% [-0,6%; 15,3%] p=0,0712 | 0,929 [0,754; 1,146] p=0,4931 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 105/127 (82,7%) | 4,698 [2,136; 4,895] | 99/123 (80,5%) | 4,665 [1,971; 4,830] | 1,157 [0,610; 2,195] p=0,6558 | 1,027 [0,913; 1,156] p=0,6556 | 2,2% [-7,4%; 11,8%] p=0,6552 | 0,846 [0,641; 1,115] p=0,2347 |
| ECOG-PS 1 | 105/178 (59,0%) | 7,425 [4,665; 10,448] | 102/187 (54,5%) | 4,698 [2,037; 7,524] | 1,199 [0,792; 1,815] p=0,3924 | 1,081 [0,904; 1,294] p=0,3918 | 4,4% [-5,7%; 14,6%] p=0,3912 | 0,784 [0,596; 1,030] p=0,0808 |
| ECOG-PS ≥2 | 27/63 (42,9%) | 11,138 [6,834; NA] | 24/59 (40,7%) | 33,117 [16,920; 54,308] | 1,094 [0,532; 2,248] p=0,8081 | 1,054 [0,692; 1,603] p=0,8075 | 2,2% [-15,3%; 19,7%] p=0,8072 | 1,065 [0,614; 1,850] p=0,8217 |
| Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 194/305 (63,6%) | 4,764 [4,698; 7,491] | 183/307 (59,6%) | 4,928 [4,632; 7,852] | 1,184 [0,855; 1,641] p=0,3097 | 1,067 [0,941; 1,209] p=0,3097 | 4,0% [-3,7%; 11,7%] p=0,3089 | 0,900 [0,735; 1,102] p=0,3068 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 43/63 (68,3%) | 7,589 [4,665; 21,585] | 42/62 (67,7%) | 4,665 [1,971; 6,801] | 1,024 [0,483; 2,171] p=0,9513 | 1,008 [0,792; 1,282] p=0,9511 | 0,5% [-15,8%; 16,9%] p=0,9511 | 0,652 [0,424; 1,002] p=0,0510 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 159/368 (43,2%) | 38,702 [26,678; NA] | 145/369 (39,3%) | 30,554 [21,322; 53,487] | 1,172 [0,873; 1,573] p=0,2904 | 1,097 [0,924; 1,303] p=0,2910 | 3,8% [-3,3%; 10,9%] p=0,2901 | 0,921 [0,734; 1,156] p=0,4775 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 71/189 (37,6%) | 57,101 [32,493; NA] | 82/195 (42,1%) | 28,550 [10,579; 34,037] | 0,829 [0,551; 1,248] p=0,3701 | 0,893 [0,698; 1,143] p=0,3705 | -4,5% [-14,3%; 5,3%] p=0,3688 | 0,671 [0,487; 0,924] p=0,0145 |
| weiblich | 88/179 (49,2%) | 21,914 [10,316; 55,491] | 63/174 (36,2%) | NA [21,520; NA] | 1,704 [1,113; 2,609] p=0,0140 | 1,358 [1,060; 1,739] p=0,0153 | 13,0% [2,7%; 23,2%] p=0,0131 | 1,241 [0,898; 1,716] p=0,1907 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 100/208 (48,1%) | 32,296 [18,168; 55,491] | 77/208 (37,0%) | 37,782 [23,064; NA] | 1,575 [1,065; 2,330] p=0,0227 | 1,299 [1,035; 1,629] p=0,0238 | 11,1% [1,6%; 20,5%] p=0,0217 | 1,091 [0,810; 1,469] p=0,5672 |
| Alter ≥75 Jahre | 59/160 (36,9%) | NA [23,031; NA] | 68/161 (42,2%) | 26,710 [10,218; 53,487] | 0,799 [0,510; 1,251] p=0,3268 | 0,873 [0,665; 1,145] p=0,3272 | -5,4% [-16,0%; 5,3%] p=0,3253 | 0,730 [0,514; 1,036] p=0,0779 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 151/336 (44,9%) | 33,248 [21,914; 57,101] | 136/339 (40,1%) | 30,554 [21,322; 40,805] | 1,218 [0,898; 1,654] p=0,2054 | 1,120 [0,940; 1,336] p=0,2058 | 4,8% [-2,6%; 12,3%] p=0,2046 | 0,932 [0,738; 1,176] p=0,5513 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 8/32 (25,0%) | NA [27,105; NA] | 9/30 (30,0%) | NA [7,392; NA] | 0,778 [0,254; 2,379] p=0,6618 | 0,833 [0,370; 1,877] p=0,6598 | -5,0% [-27,2%; 17,2%] p=0,6593 | 0,686 [0,264; 1,781] p=0,4388 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 36/101 (35,6%) | NA [18,168; NA] | 32/102 (31,4%) | 37,782 [21,290; NA] | 1,212 [0,676; 2,172] p=0,5202 | 1,136 [0,770; 1,676] p=0,5198 | 4,3% [-8,7%; 17,2%] p=0,5188 | 0,947 [0,587; 1,530] p=0,8251 |
| andere | 123/267 (46,1%) | 33,216 [21,717; 57,101] | 113/267 (42,3%) | 30,094 [17,018; 40,805] | 1,164 [0,827; 1,638] p=0,3840 | 1,088 [0,899; 1,317] p=0,3840 | 3,7% [-4,7%; 12,2%] p=0,3832 | 0,910 [0,704; 1,176] p=0,4701 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 89/206 (43,2%) | 44,287 [26,678; NA] | 93/227 (41,0%) | 28,682 [17,018; NA] | 1,096 [0,748; 1,606] p=0,6384 | 1,055 [0,845; 1,316] p=0,6378 | 2,2% [-7,1%; 11,5%] p=0,6380 | 0,848 [0,633; 1,136] p=0,2692 |
| ≤60 ml/min | 70/162 (43,2%) | 33,248 [15,934; NA] | 52/142 (36,6%) | 32,723 [21,290; NA] | 1,317 [0,830; 2,090] p=0,2430 | 1,180 [0,892; 1,560] p=0,2455 | 6,6% [-4,4%; 17,6%] p=0,2403 | 1,024 [0,715; 1,468] p=0,8954 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 148/335 (44,2%) | 38,702 [26,678; NA] | 129/340 (37,9%) | 32,723 [21,520; NA] | 1,295 [0,952; 1,760] p=0,0997 | 1,164 [0,971; 1,396] p=0,1004 | 6,2% [-1,2%; 13,6%] p=0,0989 | 0,964 [0,761; 1,221] p=0,7604 |
| beeinträchtigt | 10/31 (32,3%) | NA [7,425; NA] | 16/29 (55,2%) | 9,955 [2,333; 32,296] | 0,387 [0,135; 1,106] p=0,0759 | 0,585 [0,319; 1,072] p=0,0828 | -22,9% [-47,4%; 1,5%] p=0,0664 | 0,536 [0,243; 1,186] p=0,1239 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 43/98 (43,9%) | NA [26,678; NA] | 43/103 (41,7%) | 32,723 [21,520; NA] | 1,091 [0,624; 1,908] p=0,7609 | 1,051 [0,763; 1,447] p=0,7603 | 2,1% [-11,6%; 15,8%] p=0,7603 | 0,853 [0,559; 1,302] p=0,4622 |
| II | 76/163 (46,6%) | 32,493 [15,934; NA] | 68/156 (43,6%) | 26,021 [8,476; 39,622] | 1,130 [0,727; 1,758] p=0,5865 | 1,070 [0,839; 1,363] p=0,5864 | 3,0% [-7,9%; 14,0%] p=0,5857 | 0,873 [0,628; 1,213] p=0,4188 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| III | 40/107 (37,4%) | 38,637 [21,520; NA] | 34/110 (30,9%) | 40,805 [10,776; NA] | 1,335 [0,760; 2,343] p=0,3156 | 1,209 [0,834; 1,754] p=0,3160 | 6,5% [-6,1%; 19,1%] p=0,3137 | 1,080 [0,682; 1,710] p=0,7440 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 104/225 (46,2%) | 32,296 [16,263; 49,216] | 90/231 (39,0%) | 32,723 [21,520; NA] | 1,347 [0,928; 1,954] p=0,1173 | 1,186 [0,958; 1,470] p=0,1180 | 7,3% [-1,8%; 16,3%] p=0,1160 | 1,069 [0,806; 1,419] p=0,6417 |
| Nicht-IgG | 24/74 (32,4%) | NA [38,637; NA] | 30/76 (39,5%) | 28,682 [10,218; NA] | 0,736 [0,377; 1,438] p=0,3707 | 0,822 [0,534; 1,264] p=0,3715 | -7,0% [-22,4%; 8,3%] p=0,3675 | 0,583 [0,339; 1,005] p=0,0522 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 23/48 (47,9%) | 16,394 [7,556; NA] | 15/44 (34,1%) | 30,554 [10,152; NA] | 1,779 [0,766; 4,129] p=0,1809 | 1,406 [0,848; 2,331] p=0,1871 | 13,8% [-6,1%; 33,7%] p=0,1732 | 1,342 [0,699; 2,575] p=0,3763 |
| Standardrisiko | 115/271 (42,4%) | 46,094 [26,776; NA] | 110/279 (39,4%) | 32,230 [21,290; 53,487] | 1,133 [0,806; 1,591] p=0,4734 | 1,076 [0,880; 1,316] p=0,4732 | 3,0% [-5,2%; 11,2%] p=0,4729 | 0,892 [0,686; 1,161] p=0,3959 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 54/127 (42,5%) | NA [23,031; NA] | 50/123 (40,7%) | 38,242 [27,893; NA] | 1,080 [0,653; 1,786] p=0,7648 | 1,046 [0,779; 1,404] p=0,7645 | 1,9% [-10,3%; 14,1%] p=0,7643 | 0,893 [0,607; 1,313] p=0,5650 |
| ECOG-PS 1 | 81/178 (45,5%) | 32,296 [16,263; 57,101] | 77/187 (41,2%) | 21,322 [8,476; 32,296] | 1,193 [0,788; 1,806] p=0,4047 | 1,105 [0,874; 1,398] p=0,4043 | 4,3% [-5,8%; 14,5%] p=0,4037 | 0,855 [0,625; 1,170] p=0,3265 |
| ECOG-PS ≥2 | 24/63 (38,1%) | 38,012 [7,425; NA] | 18/59 (30,5%) | NA [10,776; NA] | 1,402 [0,661; 2,974] p=0,3801 | 1,249 [0,759; 2,053] p=0,3815 | 7,6% [-9,2%; 24,4%] p=0,3757 | 1,248 [0,677; 2,304] p=0,4778 |
| Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 133/305 (43,6%) | 33,248 [21,914; NA] | 120/307 (39,1%) | 30,554 [21,322; 53,487] | 1,205 [0,873; 1,663] p=0,2568 | 1,116 [0,923; 1,348] p=0,2570 | 4,5% [-3,3%; 12,3%] p=0,2559 | 0,961 [0,751; 1,232] p=0,7558 |
| Nicht EMA-Population | 26/63 (41,3%) | NA [15,704; NA] | 25/62 (40,3%) | 32,296 [7,622; NA] | 1,040 [0,510; 2,123] p=0,9145 | 1,023 [0,671; 1,562] p=0,9142 | 0,9% [-16,3%; 18,2%] p=0,9142 | 0,734 [0,422; 1,274] p=0,2712 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 185/368 (50,3%) | 29,010 [21,224; 40,838] | 177/369 (48,0%) | 15,737 [10,251; 22,078] | 1,097 [0,821; 1,466] p=0,5320 | 1,048 [0,905; 1,213] p=0,5302 | 2,3% [-4,9%; 9,5%] p=0,5300 | 0,777 [0,630; 0,960] p=0,0190 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 99/189 (52,4%) | 26,678 [10,251; 33,216] | 90/195 (46,2%) | 15,901 [10,218; 27,269] | 1,283 [0,859; 1,916] p=0,2230 | 1,135 [0,926; 1,391] p=0,2231 | 6,2% [-3,8%; 16,2%] p=0,2215 | 0,887 [0,666; 1,181] p=0,4106 |
| weiblich | 86/179 (48,0%) | 39,622 [21,224; 56,411] | 87/174 (50,0%) | 11,565 [7,458; 26,021] | 0,925 [0,609; 1,404] p=0,7137 | 0,961 [0,777; 1,189] p=0,7133 | -2,0% [-12,4%; 8,5%] p=0,7133 | 0,695 [0,514; 0,941] p=0,0184 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 108/208 (51,9%) | 32,263 [16,624; 45,142] | 96/208 (46,2%) | 16,526 [10,382; 27,269] | 1,260 [0,857; 1,852] p=0,2398 | 1,125 [0,924; 1,369] p=0,2403 | 5,8% [-3,8%; 15,4%] p=0,2384 | 0,835 [0,634; 1,101] p=0,2017 |
| Alter ≥75 Jahre | 77/160 (48,1%) | 26,973 [7,819; 49,708] | 81/161 (50,3%) | 10,875 [7,589; 26,021] | 0,916 [0,591; 1,419] p=0,6958 | 0,957 [0,766; 1,195] p=0,6954 | -2,2% [-13,1%; 8,7%] p=0,6953 | 0,732 [0,533; 1,005] p=0,0536 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 170/336 (50,6%) | 29,010 [21,224; 40,838] | 166/339 (49,0%) | 15,606 [10,185; 21,520] | 1,067 [0,789; 1,443] p=0,6726 | 1,033 [0,888; 1,202] p=0,6724 | 1,6% [-5,9%; 9,2%] p=0,6723 | 0,752 [0,606; 0,933] p=0,0097 |
| andere | 15/32 (46,9%) | 34,136 [4,698; NA] | 11/30 (36,7%) | 26,973 [5,224; NA] | 1,524 [0,551; 4,212] p=0,4194 | 1,278 [0,703; 2,324] p=0,4206 | 10,2% [-14,2%; 34,6%] p=0,4126 | 1,287 [0,589; 2,814] p=0,5267 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 51/101 (50,5%) | 16,624 [4,895; 41,528] | 46/102 (45,1%) | 15,606 [5,224; 52,271] | 1,242 [0,715; 2,156] p=0,4426 | 1,120 [0,839; 1,494] p=0,4423 | 5,4% [-8,3%; 19,1%] p=0,4408 | 0,885 [0,593; 1,321] p=0,5500 |
| andere | 134/267 (50,2%) | 32,394 [21,290; 49,708] | 131/267 (49,1%) | 15,934 [10,251; 23,524] | 1,046 [0,745; 1,469] p=0,7953 | 1,023 [0,862; 1,214] p=0,7951 | 1,1% [-7,4%; 9,6%] p=0,7951 | 0,752 [0,589; 0,959] p=0,0215 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 107/206 (51,9%) | 26,546 [15,704; 41,035] | 106/227 (46,7%) | 17,938 [10,316; 33,511] | 1,234 [0,846; 1,800] p=0,2761 | 1,112 [0,919; 1,347] p=0,2752 | 5,2% [-4,2%; 14,7%] p=0,2749 | 0,860 [0,656; 1,129] p=0,2773 |
| ≤60 ml/min | 78/162 (48,1%) | 32,920 [13,405; 50,168] | 71/142 (50,0%) | 10,743 [7,458; 21,979] | 0,929 [0,592; 1,457] p=0,7477 | 0,963 [0,766; 1,211] p=0,7470 | -1,9% [-13,1%; 9,4%] p=0,7472 | 0,674 [0,487; 0,934] p=0,0178 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 166/335 (49,6%) | 32,920 [21,520; 45,142] | 164/340 (48,2%) | 15,836 [10,316; 22,078] | 1,054 [0,779; 1,426] p=0,7324 | 1,027 [0,880; 1,199] p=0,7322 | 1,3% [-6,2%; 8,9%] p=0,7322 | 0,750 [0,603; 0,932] p=0,0095 |
| beeinträchtigt | 18/31 (58,1%) | 7,524 [4,632; 21,684] | 13/29 (44,8%) | 9,955 [1,971; NA] | 1,704 [0,613; 4,735] p=0,3093 | 1,295 [0,784; 2,141] p=0,3129 | 13,2% [-11,8%; 38,3%] p=0,3011 | 1,292 [0,625; 2,670] p=0,4900 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 58/98 (59,2%) | 21,684 [10,152; 38,998] | 51/103 (49,5%) | 17,347 [10,152; 40,509] | 1,478 [0,846; 2,583] p=0,1701 | 1,195 [0,926; 1,543] p=0,1705 | 9,7% [-4,0%; 23,4%] p=0,1668 | 0,967 [0,662; 1,411] p=0,8612 |
| II | 80/163 (49,1%) | 32,263 [16,296; 56,148] | 78/156 (50,0%) | 15,704 [7,589; 26,809] | 0,964 [0,621; 1,495] p=0,8697 | 0,982 [0,787; 1,225] p=0,8695 | -0,9% [-11,9%; 10,1%] p=0,8695 | 0,714 [0,520; 0,981] p=0,0376 |
| III | 47/107 (43,9%) | 34,136 [10,678; 50,168] | 48/110 (43,6%) | 11,565 [7,885; 21,979] | 1,012 [0,592; 1,730] p=0,9659 | 1,007 [0,745; 1,361] p=0,9658 | 0,3% [-12,9%; 13,5%] p=0,9658 | 0,722 [0,480; 1,085] p=0,1168 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 106/225 (47,1%) | 32,329 [16,296; 56,148] | 115/231 (49,8%) | 11,565 [8,608; 22,637] | 0,899 [0,622; 1,298] p=0,5685 | 0,946 [0,783; 1,144] p=0,5684 | -2,7% [-11,8%; 6,5%] p=0,5679 | 0,715 [0,548; 0,933] p=0,0133 |
| Nicht-IgG | 42/74 (56,8%) | 27,203 [5,027; 49,708] | 36/76 (47,4%) | 15,737 [7,491; 26,021] | 1,458 [0,766; 2,776] p=0,2515 | 1,198 [0,879; 1,633] p=0,2520 | 9,4% [-6,5%; 25,3%] p=0,2477 | 0,818 [0,517; 1,292] p=0,3885 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 20/48 (41,7%) | 50,168 [15,704; NA] | 25/44 (56,8%) | 5,585 [2,037; 21,257] | 0,543 [0,237; 1,242] p=0,1486 | 0,733 [0,481; 1,119] p=0,1501 | -15,2% [-35,4%; 5,1%] p=0,1419 | 0,440 [0,237; 0,815] p=0,0091 |
| Standardrisiko | 143/271 (52,8%) | 21,717 [10,743; 38,998] | 134/279 (48,0%) | 15,737 [10,185; 22,078] | 1,209 [0,865; 1,689] p=0,2669 | 1,099 [0,931; 1,297] p=0,2668 | 4,7% [-3,6%; 13,1%] p=0,2659 | 0,816 [0,643; 1,035] p=0,0937 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 0 | 75/127 (59,1%) | 16,591 [7,491; 35,515] | 68/123 (55,3%) | 15,704 [7,984; 26,973] | 1,167 [0,707; 1,926] p=0,5477 | 1,068 [0,862; 1,324] p=0,5476 | 3,8% [-8,5%; 16,0%] p=0,5467 | 0,926 [0,666; 1,287] p=0,6453 |
| ECOG-PS 1 | 86/178 (48,3%) | 32,920 [21,290; 54,407] | 85/187 (45,5%) | 15,606 [7,524; 21,979] | 1,122 [0,743; 1,693] p=0,5847 | 1,063 [0,854; 1,322] p=0,5841 | 2,9% [-7,4%; 13,1%] p=0,5840 | 0,663 [0,489; 0,899] p=0,0081 |
| ECOG-PS ≥2 | 24/63 (38,1%) | 49,708 [6,834; NA] | 24/59 (40,7%) | 33,511 [10,185; 55,458] | 0,897 [0,434; 1,856] p=0,7713 | 0,937 [0,603; 1,455] p=0,7704 | -2,6% [-19,9%; 14,8%] p=0,7704 | 0,862 [0,487; 1,525] p=0,6091 |
| Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 152/305 (49,8%) | 26,546 [15,704; 38,998] | 152/307 (49,5%) | 15,704 [10,251; 22,637] | 1,013 [0,738; 1,391] p=0,9360 | 1,007 [0,858; 1,181] p=0,9360 | 0,3% [-7,6%; 8,2%] p=0,9360 | 0,788 [0,629; 0,989] p=0,0395 |
| Nicht EMA-Population | 33/63 (52,4%) | 43,959 [8,411; 60,287] | 25/62 (40,3%) | 17,938 [7,524; NA] | 1,628 [0,802; 3,306] p=0,1782 | 1,299 [0,885; 1,906] p=0,1813 | 12,1% [-5,3%; 29,4%] p=0,1732 | 0,803 [0,471; 1,367] p=0,4183 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 196/368 (53,3%) | 16,920 [10,152; 29,175] | 171/369 (46,3%) | 16,460 [10,185; 27,762] | 1,319 [0,987; 1,765] p=0,0623 | 1,148 [0,993; 1,327] p=0,0620 | 6,9% [-0,3%; 14,0%] p=0,0608 | 0,944 [0,767; 1,162] p=0,5875 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 96/189 (50,8%) | 18,168 [10,152; 37,979] | 88/195 (45,1%) | 15,901 [7,458; 28,977] | 1,255 [0,840; 1,874] p=0,2672 | 1,126 [0,913; 1,387] p=0,2672 | 5,7% [-4,3%; 15,6%] p=0,2658 | 0,913 [0,684; 1,220] p=0,5389 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 100/179 (55,9%) | 15,770 [7,556; 32,591] | 83/174 (47,7%) | 20,107 [8,575; 32,493] | 1,388 [0,913; 2,110] p=0,1253 | 1,171 [0,956; 1,435] p=0,1269 | 8,2% [-2,2%; 18,6%] p=0,1236 | 0,974 [0,727; 1,306] p=0,8622 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 114/208 (54,8%) | 16,920 [10,152; 32,394] | 100/208 (48,1%) | 16,000 [9,955; 28,977] | 1,310 [0,891; 1,926] p=0,1701 | 1,140 [0,945; 1,375] p=0,1709 | 6,7% [-2,9%; 16,3%] p=0,1687 | 0,898 [0,686; 1,176] p=0,4339 |
| Alter ≥75 Jahre | 82/160 (51,3%) | 21,520 [7,524; 33,971] | 71/161 (44,1%) | 20,107 [7,458; 30,554] | 1,333 [0,859; 2,067] p=0,2004 | 1,162 [0,923; 1,463] p=0,2011 | 7,2% [-3,7%; 18,1%] p=0,1985 | 1,017 [0,739; 1,400] p=0,9161 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 177/336 (52,7%) | 18,168 [10,152; 32,329] | 156/339 (46,0%) | 17,117 [10,218; 28,287] | 1,306 [0,965; 1,767] p=0,0837 | 1,145 [0,982; 1,335] p=0,0843 | 6,7% [-0,9%; 14,2%] p=0,0828 | 0,941 [0,758; 1,168] p=0,5818 |
| andere | 19/32 (59,4%) | 15,934 [2,103; 29,175] | 15/30 (50,0%) | 14,324 [4,698; 41,889] | 1,462 [0,535; 3,992] p=0,4622 | 1,188 [0,751; 1,878] p=0,4625 | 9,4% [-15,3%; 34,1%] p=0,4568 | 0,996 [0,504; 1,971] p=0,9917 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 45/101 (44,6%) | 33,347 [10,382; NA] | 45/102 (44,1%) | 8,608 [7,392; 48,821] | 1,018 [0,585; 1,771] p=0,9502 | 1,010 [0,742; 1,375] p=0,9501 | 0,4% [-13,2%; 14,1%] p=0,9501 | 0,772 [0,509; 1,171] p=0,2231 |
| andere | 151/267 (56,6%) | 15,014 [7,852; 27,039] | 126/267 (47,2%) | 17,117 [10,776; 28,287] | 1,457 [1,036; 2,049] p=0,0305 | 1,198 [1,016; 1,413] p=0,0313 | 9,4% [0,9%; 17,8%] p=0,0296 | 1,021 [0,805; 1,294] p=0,8661 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| >60 ml/min | 114/206 (55,3%) | 15,770 [7,688; 32,197] | 109/227 (48,0%) | 15,869 [8,476; 28,189] | 1,341 [0,919; 1,959] p=0,1283 | 1,152 [0,960; 1,383] p=0,1278 | 7,3% [-2,1%; 16,7%] p=0,1268 | 0,951 [0,731; 1,237] p=0,7064 |
| ≤60 ml/min | 82/162 (50,6%) | 21,914 [8,115; 38,341] | 62/142 (43,7%) | 24,312 [7,852; 33,807] | 1,323 [0,841; 2,080] p=0,2264 | 1,159 [0,911; 1,475] p=0,2291 | 7,0% [-4,3%; 18,2%] p=0,2242 | 0,960 [0,689; 1,337] p=0,8094 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 179/335 (53,4%) | 21,585 [10,152; 32,197] | 157/340 (46,2%) | 16,460 [10,218; 28,189] | 1,337 [0,988; 1,810] p=0,0596 | 1,157 [0,994; 1,347] p=0,0602 | 7,3% [-0,3%; 14,8%] p=0,0587 | 0,946 [0,763; 1,172] p=0,6097 |
| beeinträchtigt | 16/31 (51,6%) | 10,382 [4,665; 50,070] | 14/29 (48,3%) | 10,086 [5,027; 39,622] | 1,143 [0,415; 3,148] p=0,7978 | 1,069 [0,643; 1,777] p=0,7965 | 3,3% [-22,0%; 28,6%] p=0,7960 | 0,901 [0,433; 1,875] p=0,7811 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 61/98 (62,2%) | 15,704 [4,731; 39,819] | 52/103 (50,5%) | 16,460 [4,830; 33,676] | 1,617 [0,922; 2,837] p=0,0938 | 1,233 [0,964; 1,576] p=0,0948 | 11,8% [-1,9%; 25,4%] p=0,0905 | 1,006 [0,694; 1,456] p=0,9767 |
| II | 86/163 (52,8%) | 21,585 [10,152; 32,329] | 75/156 (48,1%) | 15,901 [7,688; 28,189] | 1,206 [0,777; 1,872] p=0,4037 | 1,097 [0,882; 1,365] p=0,4041 | 4,7% [-6,3%; 15,6%] p=0,4024 | 0,914 [0,670; 1,248] p=0,5722 |
| III | 49/107 (45,8%) | 18,168 [7,556; 38,505] | 44/110 (40,0%) | 21,520 [7,852; 32,493] | 1,267 [0,739; 2,172] p=0,3896 | 1,145 [0,841; 1,558] p=0,3893 | 5,8% [-7,4%; 18,9%] p=0,3878 | 0,922 [0,611; 1,390] p=0,6978 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| IgG | 124/225 (55,1%) | 15,704 [7,688; 27,565] | 112/231 (48,5%) | 16,000 [8,476; 28,189] | 1,304 [0,903; 1,885] p=0,1573 | 1,137 [0,952; 1,358] p=0,1577 | 6,6% [-2,5%; 15,8%] p=0,1559 | 0,995 [0,770; 1,286] p=0,9710 |
| Nicht-IgG | 40/74 (54,1%) | 15,934 [4,862; 43,368] | 34/76 (44,7%) | 15,901 [4,928; 33,018] | 1,453 [0,764; 2,764] p=0,2554 | 1,208 [0,872; 1,675] p=0,2560 | 9,3% [-6,6%; 25,3%] p=0,2518 | 0,898 [0,566; 1,424] p=0,6471 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 25/48 (52,1%) | 9,889 [2,037; NA] | 22/44 (50,0%) | 7,425 [2,070; 30,554] | 1,087 [0,479; 2,464] p=0,8426 | 1,042 [0,697; 1,556] p=0,8419 | 2,1% [-18,4%; 22,5%] p=0,8417 | 0,874 [0,491; 1,557] p=0,6481 |
| Standardrisiko | 140/271 (51,7%) | 23,228 [10,415; 37,979] | 129/279 (46,2%) | 17,117 [10,776; 28,517] | 1,243 [0,889; 1,737] p=0,2037 | 1,117 [0,942; 1,326] p=0,2038 | 5,4% [-2,9%; 13,8%] p=0,2026 | 0,893 [0,702; 1,135] p=0,3553 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 72/127 (56,7%) | 21,520 [7,688; 38,505] | 65/123 (52,8%) | 20,107 [7,228; 33,676] | 1,168 [0,710; 1,923] p=0,5420 | 1,073 [0,856; 1,345] p=0,5418 | 3,8% [-8,5%; 16,2%] p=0,5409 | 0,888 [0,634; 1,242] p=0,4873 |
| ECOG-PS 1 | 93/178 (52,2%) | 11,105 [7,688; 32,394] | 83/187 (44,4%) | 15,770 [8,575; 27,762] | 1,371 [0,908; 2,070] p=0,1335 | 1,177 [0,951; 1,457] p=0,1338 | 7,9% [-2,4%; 18,1%] p=0,1318 | 0,945 [0,702; 1,272] p=0,7104 |
| ECOG-PS ≥2 | 31/63 (49,2%) | 21,684 [4,731; 40,739] | 23/59 (39,0%) | 16,920 [5,290; NA] | 1,516 [0,738; 3,114] p=0,2579 | 1,262 [0,841; 1,894] p=0,2609 | 10,2% [-7,3%; 27,8%] p=0,2530 | 1,117 [0,646; 1,933] p=0,6923 |
| Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 161/305 (52,8%) | 15,934 [10,086; 28,452] | 143/307 (46,6%) | 16,460 [9,955; 28,189] | 1,282 [0,933; 1,761] p=0,1250 | 1,133 [0,966; 1,330] p=0,1255 | 6,2% [-1,7%; 14,1%] p=0,1239 | 0,955 [0,762; 1,198] p=0,6923 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 35/63 (55,6%) | 21,717 [4,731; NA] | 28/62 (45,2%) | 21,520 [7,228; 41,889] | 1,518 [0,750; 3,072] p=0,2471 | 1,230 [0,865; 1,749] p=0,2490 | 10,4% [-7,0%; 27,8%] p=0,2426 | 0,923 [0,560; 1,522] p=0,7547 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 162/368 (44,0%) | 40,279 [27,663; NA] | 161/369 (43,6%) | 26,021 [11,532; 32,263] | 1,012 [0,755; 1,356] p=0,9388 | 1,006 [0,856; 1,184] p=0,9384 | 0,3% [-6,8%; 7,4%] p=0,9384 | 0,806 [0,647; 1,006] p=0,0562 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 82/189 (43,4%) | 37,979 [26,875; NA] | 87/195 (44,6%) | 23,064 [10,152; 30,554] | 0,951 [0,636; 1,424] p=0,8086 | 0,972 [0,776; 1,219] p=0,8084 | -1,2% [-11,2%; 8,7%] p=0,8083 | 0,747 [0,551; 1,014] p=0,0612 |
| weiblich | 80/179 (44,7%) | 41,035 [16,296; NA] | 74/174 (42,5%) | 26,908 [10,776; 52,238] | 1,092 [0,717; 1,663] p=0,6823 | 1,051 [0,829; 1,333] p=0,6821 | 2,2% [-8,2%; 12,5%] p=0,6818 | 0,901 [0,656; 1,237] p=0,5181 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 88/208 (42,3%) | 46,160 [27,663; NA] | 92/208 (44,2%) | 26,809 [10,612; 39,819] | 0,925 [0,627; 1,363] p=0,6926 | 0,957 [0,768; 1,192] p=0,6923 | -1,9% [-11,4%; 7,6%] p=0,6922 | 0,740 [0,552; 0,992] p=0,0442 |
| Alter ≥75 Jahre | 74/160 (46,3%) | 32,723 [10,448; 61,864] | 69/161 (42,9%) | 26,021 [10,448; 36,435] | 1,147 [0,739; 1,782] p=0,5415 | 1,079 [0,845; 1,378] p=0,5411 | 3,4% [-7,5%; 14,3%] p=0,5406 | 0,936 [0,672; 1,303] p=0,6940 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 151/336 (44,9%) | 39,458 [26,940; NA] | 153/339 (45,1%) | 24,279 [10,678; 30,554] | 0,992 [0,733; 1,344] p=0,9600 | 0,996 [0,843; 1,176] p=0,9600 | -0,2% [-7,7%; 7,3%] p=0,9600 | 0,800 [0,638; 1,004] p=0,0537 |
| andere | 11/32 (34,4%) | NA [7,556; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [5,224; NA] | 1,440 [0,485; 4,282] p=0,5140 | 1,289 [0,601; 2,763] p=0,5139 | 7,7% [-15,1%; 30,5%] p=0,5081 | 1,138 [0,457; 2,832] p=0,7812 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 44/101 (43,6%) | 32,723 [7,655; NA] | 39/102 (38,2%) | 23,064 [10,612; NA] | 1,247 [0,712; 2,184] p=0,4411 | 1,139 [0,818; 1,588] p=0,4409 | 5,3% [-8,2%; 18,8%] p=0,4394 | 0,999 [0,647; 1,542] p=0,9965 |
| andere | 118/267 (44,2%) | 43,269 [29,766; NA] | 122/267 (45,7%) | 26,809 [10,612; 36,435] | 0,941 [0,669; 1,324] p=0,7281 | 0,967 [0,802; 1,167] p=0,7279 | -1,5% [-9,9%; 6,9%] p=0,7278 | 0,770 [0,597; 0,993] p=0,0443 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 87/206 (42,2%) | 46,160 [27,663; NA] | 98/227 (43,2%) | 26,908 [8,608; 52,238] | 0,962 [0,657; 1,409] p=0,8438 | 0,978 [0,786; 1,217] p=0,8437 | -0,9% [-10,3%; 8,4%] p=0,8436 | 0,771 [0,577; 1,030] p=0,0782 |
| ≤60 ml/min | 75/162 (46,3%) | 32,526 [10,448; NA] | 63/142 (44,4%) | 24,312 [11,532; 32,263] | 1,081 [0,687; 1,700] p=0,7364 | 1,044 [0,814; 1,337] p=0,7363 | 1,9% [-9,3%; 13,1%] p=0,7358 | 0,890 [0,635; 1,247] p=0,4984 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 151/335 (45,1%) | 40,279 [26,940; NA] | 145/340 (42,6%) | 26,908 [15,671; 39,195] | 1,104 [0,814; 1,496] p=0,5254 | 1,057 [0,891; 1,254] p=0,5252 | 2,4% [-5,1%; 9,9%] p=0,5250 | 0,856 [0,681; 1,076] p=0,1835 |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | 27,663 [10,251; NA] | 16/29 (55,2%) | 8,476 [2,793; 28,945] | 0,447 [0,158; 1,261] p=0,1287 | 0,643 [0,361; 1,145] p=0,1338 | -19,7% [-44,4%; 5,0%] p=0,1186 | 0,550 [0,254; 1,189] p=0,1284 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| I | 45/98 (45,9%) | 46,850 [10,875; NA] | 40/103 (38,8%) | 52,238 [11,532; NA] | 1,337 [0,763; 2,344] p=0,3108 | 1,182 [0,855; 1,635] p=0,3106 | 7,1% [-6,6%; 20,7%] p=0,3086 | 1,032 [0,674; 1,580] p=0,8846 |
| II | 78/163 (47,9%) | 32,526 [21,421; 57,889] | 79/156 (50,6%) | 10,645 [7,458; 27,203] | 0,894 [0,576; 1,388] p=0,6191 | 0,945 [0,756; 1,181] p=0,6185 | -2,8% [-13,8%; 8,2%] p=0,6184 | 0,705 [0,513; 0,968] p=0,0307 |
| III | 39/107 (36,4%) | 39,458 [21,520; NA] | 42/110 (38,2%) | 26,809 [10,776; 39,819] | 0,929 [0,536; 1,610] p=0,7923 | 0,955 [0,676; 1,348] p=0,7919 | -1,7% [-14,6%; 11,1%] p=0,7918 | 0,806 [0,520; 1,249] p=0,3346 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 92/225 (40,9%) | 50,661 [26,743; NA] | 103/231 (44,6%) | 26,908 [12,747; 39,819] | 0,860 [0,593; 1,246] p=0,4251 | 0,917 [0,741; 1,135] p=0,4253 | -3,7% [-12,8%; 5,4%] p=0,4242 | 0,789 [0,595; 1,046] p=0,0995 |
| Nicht-IgG | 37/74 (50,0%) | 32,197 [10,218; NA] | 34/76 (44,7%) | 15,737 [7,458; 32,230] | 1,235 [0,650; 2,347] p=0,5200 | 1,118 [0,797; 1,567] p=0,5191 | 5,3% [-10,7%; 21,2%] p=0,5181 | 0,737 [0,455; 1,193] p=0,2145 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 16/48 (33,3%) | NA [10,448; NA] | 21/44 (47,7%) | 26,776 [4,665; 36,435] | 0,548 [0,236; 1,272] p=0,1619 | 0,698 [0,421; 1,158] p=0,1641 | -14,4% [-34,3%; 5,5%] p=0,1561 | 0,495 [0,255; 0,958] p=0,0370 |
| Standardrisiko | 127/271 (46,9%) | 34,431 [21,520; 50,661] | 124/279 (44,4%) | 24,246 [10,612; 32,263] | 1,102 [0,788; 1,542] p=0,5694 | 1,054 [0,879; 1,265] p=0,5691 | 2,4% [-5,9%; 10,7%] p=0,5690 | 0,872 [0,680; 1,119] p=0,2820 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 63/127 (49,6%) | 43,335 [11,138; NA] | 69/123 (56,1%) | 11,532 [7,425; 27,203] | 0,770 [0,468; 1,267] p=0,3050 | 0,884 [0,699; 1,118] p=0,3048 | -6,5% [-18,8%; 5,9%] p=0,3029 | 0,700 [0,496; 0,988] p=0,0427 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 1 | 79/178 (44,4%) | 37,979 [21,914; NA] | 74/187 (39,6%) | 24,312 [10,283; 47,244] | 1,219 [0,804; 1,848] p=0,3526 | 1,122 [0,881; 1,428] p=0,3523 | 4,8% [-5,3%; 14,9%] p=0,3515 | 0,865 [0,629; 1,190] p=0,3728 |
| ECOG-PS \geq 2 | 20/63 (31,7%) | NA [21,520; NA] | 18/59 (30,5%) | NA [32,230; NA] | 1,059 [0,492; 2,282] p=0,8832 | 1,041 [0,613; 1,765] p=0,8828 | 1,2% [-15,2%; 17,7%] p=0,8827 | 1,050 [0,555; 1,985] p=0,8817 |
| Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 135/305 (44,3%) | 34,431 [22,637; NA] | 130/307 (42,3%) | 26,809 [15,737; 39,622] | 1,081 [0,785; 1,489] p=0,6325 | 1,045 [0,872; 1,253] p=0,6323 | 1,9% [-5,9%; 9,8%] p=0,6322 | 0,895 [0,702; 1,140] p=0,3681 |
| Nicht EMA-Population | 27/63 (42,9%) | NA [26,743; NA] | 31/62 (50,0%) | 10,283 [7,425; 39,195] | 0,750 [0,371; 1,518] p=0,4252 | 0,857 [0,587; 1,252] p=0,4247 | -7,1% [-24,6%; 10,3%] p=0,4222 | 0,538 [0,320; 0,906] p=0,0197 |
| Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 180/368 (48,9%) | 21,684 [10,480; 33,774] | 173/369 (46,9%) | 16,131 [7,721; 26,743] | 1,091 [0,815; 1,462] p=0,5602 | 1,046 [0,901; 1,214] p=0,5576 | 2,1% [-5,0%; 9,3%] p=0,5575 | 0,845 [0,684; 1,043] p=0,1168 |
| Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 93/189 (49,2%) | 18,168 [7,425; 59,335] | 96/195 (49,2%) | 9,955 [4,764; 23,064] | 0,999 [0,670; 1,491] p=0,9962 | 1,000 [0,816; 1,225] p=0,9962 | -0,0% [-10,0%; 10,0%] p=0,9962 | 0,790 [0,592; 1,053] p=0,1075 |
| weiblich | 87/179 (48,6%) | 27,039 [10,579; 56,444] | 77/174 (44,3%) | 26,021 [7,655; 51,778] | 1,191 [0,784; 1,811] p=0,4132 | 1,098 [0,877; 1,375] p=0,4135 | 4,4% [-6,0%; 14,7%] p=0,4121 | 0,907 [0,667; 1,234] p=0,5333 |
| Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 101/208 (48,6%) | 22,209 [10,480; 59,335] | 104/208 (50,0%) | 10,152 [4,764; 21,224] | 0,944 [0,643; 1,386] p=0,7689 | 0,971 [0,799; 1,180] p=0,7686 | -1,4% [-11,0%; 8,2%] p=0,7686 | 0,725 [0,550; 0,956] p=0,0225 |
| Alter ≥75 Jahre | 79/160 (49,4%) | 21,421 [7,425; 34,300] | 69/161 (42,9%) | 26,021 [7,655; 44,715] | 1,300 [0,838; 2,019] p=0,2422 | 1,152 [0,908; 1,461] p=0,2428 | 6,5% [-4,4%; 17,4%] p=0,2405 | 1,031 [0,746; 1,425] p=0,8516 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 161/336 (47,9%) | 21,947 [10,480; 56,444] | 158/339 (46,6%) | 16,131 [7,721; 26,743] | 1,054 [0,779; 1,426] p=0,7336 | 1,028 [0,877; 1,206] p=0,7334 | 1,3% [-6,2%; 8,8%] p=0,7334 | 0,829 [0,665; 1,033] p=0,0953 |
| andere | 19/32 (59,4%) | 16,164 [4,665; 33,774] | 15/30 (50,0%) | 17,018 [3,121; 51,778] | 1,462 [0,535; 3,992] p=0,4622 | 1,188 [0,751; 1,878] p=0,4625 | 9,4% [-15,3%; 34,1%] p=0,4568 | 1,006 [0,508; 1,992] p=0,9873 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 47/101 (46,5%) | 18,168 [5,290; NA] | 44/102 (43,1%) | 15,737 [6,801; 38,801] | 1,147 [0,660; 1,996] p=0,6274 | 1,079 [0,795; 1,464] p=0,6267 | 3,4% [-10,3%; 17,1%] p=0,6263 | 0,878 [0,579; 1,330] p=0,5383 |
| andere | 133/267 (49,8%) | 21,881 [10,251; 34,267] | 129/267 (48,3%) | 16,197 [7,458; 27,696] | 1,062 [0,756; 1,491] p=0,7294 | 1,031 [0,867; 1,226] p=0,7292 | 1,5% [-7,0%; 10,0%] p=0,7291 | 0,833 [0,653; 1,063] p=0,1414 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 105/206 (51,0%) | 16,821 [10,185; 34,300] | 115/227 (50,7%) | 8,476 [4,731; 23,064] | 1,012 [0,694; 1,476] p=0,9487 | 1,006 [0,836; 1,211] p=0,9486 | 0,3% [-9,1%; 9,7%] p=0,9486 | 0,788 [0,603; 1,029] p=0,0804 |
| ≤60 ml/min | 75/162 (46,3%) | 22,209 [10,152; NA] | 58/142 (40,8%) | 27,269 [10,776; NA] | 1,249 [0,792; 1,969] p=0,3399 | 1,133 [0,875; 1,467] p=0,3417 | 5,5% [-5,7%; 16,6%] p=0,3379 | 0,958 [0,679; 1,350] p=0,8052 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 164/335 (49,0%) | 22,209 [10,875; 41,035] | 158/340 (46,5%) | 16,526 [7,721; 27,269] | 1,105 [0,817; 1,494] p=0,5185 | 1,053 [0,899; 1,234] p=0,5183 | 2,5% [-5,0%; 10,0%] p=0,5180 | 0,835 [0,670; 1,040] p=0,1080 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 10,185 [2,366; NA] | 15/29 (51,7%) | 4,665 [1,938; NA] | 0,875 [0,318; 2,410] p=0,7978 | 0,935 [0,564; 1,551] p=0,7961 | -3,3% [-28,6%; 22,0%] p=0,7960 | 0,904 [0,441; 1,851] p=0,7823 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 59/98 (60,2%) | 10,875 [4,830; 34,267] | 58/103 (56,3%) | 8,115 [4,698; 33,511] | 1,174 [0,669; 2,058] p=0,5768 | 1,069 [0,846; 1,351] p=0,5758 | 3,9% [-9,7%; 17,5%] p=0,5755 | 0,869 [0,604; 1,249] p=0,4465 |
| II | 77/163 (47,2%) | 27,565 [10,480; 60,485] | 75/156 (48,1%) | 16,131 [4,698; 35,943] | 0,967 [0,623; 1,501] p=0,8812 | 0,983 [0,781; 1,237] p=0,8810 | -0,8% [-11,8%; 10,1%] p=0,8810 | 0,759 [0,551; 1,047] p=0,0925 |
| III | 44/107 (41,1%) | 21,947 [10,152; NA] | 40/110 (36,4%) | 22,209 [10,152; NA] | 1,222 [0,707; 2,112] p=0,4729 | 1,131 [0,809; 1,582] p=0,4725 | 4,8% [-8,2%; 17,7%] p=0,4715 | 0,972 [0,632; 1,496] p=0,8977 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 101/225 (44,9%) | 27,565 [15,770; NA] | 117/231 (50,6%) | 8,476 [4,731; 21,224] | 0,794 [0,549; 1,147] p=0,2188 | 0,886 [0,731; 1,075] p=0,2196 | -5,8% [-14,9%; 3,4%] p=0,2175 | 0,692 [0,529; 0,904] p=0,0070 |
| Nicht-IgG | 39/74 (52,7%) | 16,690 [4,731; NA] | 26/76 (34,2%) | 38,998 [21,257; NA] | 2,143 [1,110; 4,137] p=0,0228 | 1,541 [1,054; 2,251] p=0,0255 | 18,5% [2,9%; 34,1%] p=0,0201 | 1,351 [0,818; 2,231] p=0,2400 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 18/48 (37,5%) | NA [7,458; NA] | 21/44 (47,7%) | 10,645 [2,858; NA] | 0,657 [0,286; 1,509] p=0,3240 | 0,786 [0,487; 1,268] p=0,3233 | -10,2% [-30,4%; 9,9%] p=0,3194 | 0,620 [0,330; 1,166] p=0,1377 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Standardrisiko | 138/271 (50,9%) | 21,290 [10,185; 32,361] | 127/279 (45,5%) | 21,027 [8,476; 35,943] | 1,242 [0,888; 1,736] p=0,2053 | 1,119 [0,940; 1,331] p=0,2054 | 5,4% [-2,9%; 13,7%] p=0,2042 | 0,929 [0,730; 1,183] p=0,5518 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 76/127 (59,8%) | 7,425 [4,665; 21,290] | 77/123 (62,6%) | 6,801 [4,698; 16,131] | 0,890 [0,535; 1,481] p=0,6551 | 0,956 [0,785; 1,165] p=0,6544 | -2,8% [-14,8%; 9,3%] p=0,6543 | 0,873 [0,635; 1,200] p=0,4021 |
| ECOG-PS 1 | 80/178 (44,9%) | 32,329 [16,690; NA] | 77/187 (41,2%) | 23,064 [7,556; 44,715] | 1,166 [0,770; 1,766] p=0,4680 | 1,091 [0,862; 1,382] p=0,4675 | 3,8% [-6,4%; 13,9%] p=0,4672 | 0,805 [0,588; 1,104] p=0,1782 |
| ECOG-PS ≥2 | 24/63 (38,1%) | 34,300 [21,684; NA] | 19/59 (32,2%) | NA [9,955; NA] | 1,296 [0,614; 2,732] p=0,4978 | 1,183 [0,728; 1,923] p=0,4980 | 5,9% [-11,0%; 22,8%] p=0,4947 | 0,933 [0,508; 1,713] p=0,8219 |
| Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 147/305 (48,2%) | 21,881 [10,480; 34,267] | 139/307 (45,3%) | 21,224 [8,115; 28,649] | 1,124 [0,818; 1,545] p=0,4695 | 1,064 [0,899; 1,261] p=0,4694 | 2,9% [-5,0%; 10,8%] p=0,4689 | 0,884 [0,700; 1,116] p=0,2991 |
| Nicht EMA-Population | 33/63 (52,4%) | 21,290 [5,158; NA] | 34/62 (54,8%) | 7,556 [4,665; 25,758] | 0,906 [0,448; 1,830] p=0,7838 | 0,955 [0,689; 1,324] p=0,7830 | -2,5% [-19,9%; 15,0%] p=0,7829 | 0,659 [0,406; 1,071] p=0,0925 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 235/368 (63,9%) | 15,704 [10,251; 16,329] | 211/369 (57,2%) | 10,645 [9,955; 15,967] | 1,332 [0,987; 1,799] p=0,0614 | 1,116 [0,995; 1,253] p=0,0615 | 6,7% [-0,3%; 13,6%] p=0,0603 | 0,954 [0,790; 1,152] p=0,6274 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 112/189 (59,3%) | 16,164 [10,743; 21,257] | 108/195 (55,4%) | 10,579 [8,476; 16,920] | 1,172 [0,782; 1,757] p=0,4434 | 1,070 [0,900; 1,272] p=0,4430 | 3,9% [-6,0%; 13,8%] p=0,4424 | 0,835 [0,640; 1,088] p=0,1814 |
| weiblich | 123/179 (68,7%) | 10,152 [7,655; 15,737] | 103/174 (59,2%) | 10,645 [7,655; 17,117] | 1,514 [0,978; 2,345] p=0,0628 | 1,161 [0,991; 1,360] p=0,0645 | 9,5% [-0,5%; 19,5%] p=0,0614 | 1,075 [0,828; 1,397] p=0,5866 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 151/208 (72,6%) | 10,448 [7,885; 15,737] | 125/208 (60,1%) | 10,645 [7,688; 16,329] | 1,759 [1,165; 2,656] p=0,0070 | 1,208 [1,052; 1,388] p=0,0076 | 12,5% [3,5%; 21,5%] p=0,0065 | 1,064 [0,839; 1,349] p=0,6073 |
| Alter ≥75 Jahre | 84/160 (52,5%) | 17,051 [10,513; 27,400] | 86/161 (53,4%) | 10,579 [7,655; 17,117] | 0,964 [0,622; 1,494] p=0,8696 | 0,983 [0,800; 1,208] p=0,8694 | -0,9% [-11,8%; 10,0%] p=0,8694 | 0,815 [0,603; 1,102] p=0,1833 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 220/336 (65,5%) | 10,776 [10,086; 16,131] | 194/339 (57,2%) | 10,678 [8,476; 16,329] | 1,418 [1,038; 1,935] p=0,0279 | 1,144 [1,014; 1,291] p=0,0284 | 8,2% [0,9%; 15,6%] p=0,0272 | 0,970 [0,799; 1,176] p=0,7551 |
| andere | 15/32 (46,9%) | 21,585 [15,671; 22,735] | 17/30 (56,7%) | 10,251 [4,665; 38,012] | 0,675 [0,248; 1,837] p=0,4444 | 0,827 [0,510; 1,342] p=0,4421 | -9,8% [-34,6%; 15,0%] p=0,4384 | 0,720 [0,354; 1,465] p=0,3649 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 60/101 (59,4%) | 16,329 [10,152; 21,520] | 53/102 (52,0%) | 10,185 [7,425; 15,704] | 1,353 [0,776; 2,358] p=0,2869 | 1,143 [0,893; 1,463] p=0,2872 | 7,4% [-6,2%; 21,1%] p=0,2843 | 0,902 [0,623; 1,307] p=0,5854 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 175/267 (65,5%) | 12,255 [8,345; 15,934] | 158/267 (59,2%) | 13,437 [10,152; 17,051] | 1,312 [0,924; 1,864] p=0,1293 | 1,108 [0,970; 1,264] p=0,1299 | 6,4% [-1,8%; 14,6%] p=0,1281 | 0,959 [0,773; 1,189] p=0,7002 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 128/206 (62,1%) | 15,803 [10,251; 21,520] | 136/227 (59,9%) | 10,448 [7,655; 16,131] | 1,098 [0,746; 1,617] p=0,6360 | 1,037 [0,892; 1,206] p=0,6353 | 2,2% [-7,0%; 11,4%] p=0,6354 | 0,851 [0,668; 1,083] p=0,1901 |
| ≤60 ml/min | 107/162 (66,0%) | 10,743 [7,721; 15,934] | 75/142 (52,8%) | 10,776 [10,185; 21,224] | 1,738 [1,094; 2,761] p=0,0191 | 1,251 [1,033; 1,513] p=0,0216 | 13,2% [2,3%; 24,2%] p=0,0182 | 1,104 [0,822; 1,483] p=0,5118 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 216/335 (64,5%) | 15,704 [10,251; 16,329] | 191/340 (56,2%) | 10,678 [10,185; 16,657] | 1,416 [1,039; 1,930] p=0,0276 | 1,148 [1,015; 1,298] p=0,0281 | 8,3% [0,9%; 15,7%] p=0,0269 | 0,956 [0,787; 1,162] p=0,6512 |
| beeinträchtigt | 18/31 (58,1%) | 10,513 [7,458; 18,168] | 20/29 (69,0%) | 8,476 [4,632; 21,421] | 0,623 [0,215; 1,802] p=0,3852 | 0,842 [0,572; 1,239] p=0,3825 | -10,9% [-35,1%; 13,3%] p=0,3771 | 0,942 [0,493; 1,801] p=0,8570 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 70/98 (71,4%) | 15,671 [8,082; 21,224] | 65/103 (63,1%) | 8,608 [7,425; 21,322] | 1,462 [0,807; 2,646] p=0,2103 | 1,132 [0,933; 1,374] p=0,2098 | 8,3% [-4,6%; 21,2%] p=0,2067 | 0,964 [0,687; 1,351] p=0,8307 |
| II | 101/163 (62,0%) | 10,776 [7,721; 16,164] | 93/156 (59,6%) | 10,645 [7,655; 17,117] | 1,104 [0,704; 1,730] p=0,6681 | 1,039 [0,871; 1,240] p=0,6679 | 2,3% [-8,4%; 13,1%] p=0,6676 | 0,905 [0,682; 1,200] p=0,4872 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| III | 64/107 (59,8%) | 16,329 [7,885; 21,520] | 53/110 (48,2%) | 15,704 [9,955; 21,224] | 1,601 [0,935; 2,741] p=0,0864 | 1,241 [0,968; 1,591] p=0,0879 | 11,6% [-1,5%; 24,8%] p=0,0835 | 0,998 [0,693; 1,439] p=0,9935 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 143/225 (63,6%) | 10,645 [8,082; 15,836] | 132/231 (57,1%) | 10,776 [8,608; 17,051] | 1,308 [0,898; 1,906] p=0,1622 | 1,112 [0,958; 1,291] p=0,1624 | 6,4% [-2,5%; 15,4%] p=0,1607 | 1,059 [0,836; 1,342] p=0,6351 |
| Nicht-IgG | 48/74 (64,9%) | 15,967 [7,589; 27,203] | 43/76 (56,6%) | 10,185 [4,764; 16,657] | 1,417 [0,733; 2,737] p=0,3006 | 1,146 [0,885; 1,485] p=0,3004 | 8,3% [-7,3%; 23,9%] p=0,2970 | 0,781 [0,515; 1,183] p=0,2431 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 28/48 (58,3%) | 15,737 [7,655; 23,195] | 21/44 (47,7%) | 21,224 [7,425; 51,581] | 1,533 [0,673; 3,496] p=0,3111 | 1,222 [0,827; 1,807] p=0,3143 | 10,6% [-9,7%; 30,9%] p=0,3060 | 1,280 [0,724; 2,261] p=0,3958 |
| Standardrisiko | 170/271 (62,7%) | 15,737 [10,251; 18,168] | 162/279 (58,1%) | 10,349 [8,476; 15,770] | 1,216 [0,863; 1,712] p=0,2638 | 1,080 [0,943; 1,237] p=0,2636 | 4,7% [-3,5%; 12,8%] p=0,2627 | 0,869 [0,700; 1,078] p=0,2016 |
| Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 88/127 (69,3%) | 15,803 [8,279; 21,224] | 78/123 (63,4%) | 10,185 [7,425; 17,117] | 1,302 [0,769; 2,203] p=0,3263 | 1,093 [0,915; 1,305] p=0,3271 | 5,9% [-5,8%; 17,6%] p=0,3248 | 0,900 [0,663; 1,222] p=0,4994 |
| ECOG-PS 1 | 111/178 (62,4%) | 10,645 [7,885; 15,901] | 106/187 (56,7%) | 10,251 [7,491; 15,967] | 1,266 [0,833; 1,925] p=0,2703 | 1,100 [0,929; 1,303] p=0,2698 | 5,7% [-4,4%; 15,7%] p=0,2686 | 0,928 [0,711; 1,211] p=0,5823 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS ≥ 2 | 36/63 (57,1%) | 17,051 [7,655; 27,170] | 27/59 (45,8%) | 17,117 [10,448; 39,622] | 1,580 [0,773; 3,231] p=0,2106 | 1,249 [0,879; 1,773] p=0,2144 | 11,4% [-6,3%; 29,0%] p=0,2059 | 1,180 [0,713; 1,952] p=0,5199 |
| Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 185/305 (60,7%) | 15,737 [10,382; 17,051] | 173/307 (56,4%) | 10,776 [10,185; 16,657] | 1,194 [0,865; 1,648] p=0,2803 | 1,076 [0,942; 1,230] p=0,2804 | 4,3% [-3,5%; 12,1%] p=0,2795 | 0,923 [0,750; 1,136] p=0,4478 |
| Nicht EMA-Population | 50/63 (79,4%) | 10,251 [4,895; 16,361] | 38/62 (61,3%) | 7,688 [4,764; 21,421] | 2,429 [1,096; 5,384] p=0,0275 | 1,295 [1,024; 1,637] p=0,0308 | 18,1% [2,4%; 33,8%] p=0,0241 | 1,059 [0,693; 1,618] p=0,7919 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 91/368 (24,7%) | NA [NA; NA] | 104/369 (28,2%) | NA [48,821; NA] | 0,834 [0,599; 1,163] p=0,2869 | 0,878 [0,692; 1,115] p=0,2854 | -3,4% [-9,7%; 2,9%] p=0,2844 | 0,668 [0,502; 0,888] p=0,0055 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 41/189 (21,7%) | NA [NA; NA] | 59/195 (30,3%) | 50,366 [35,943; NA] | 0,639 [0,403; 1,013] p=0,0562 | 0,717 [0,508; 1,012] p=0,0585 | -8,6% [-17,3%; 0,2%] p=0,0544 | 0,552 [0,370; 0,824] p=0,0036 |
| weiblich | 50/179 (27,9%) | NA [NA; NA] | 45/174 (25,9%) | NA [49,577; NA] | 1,111 [0,694; 1,779] p=0,6614 | 1,080 [0,765; 1,524] p=0,6612 | 2,1% [-7,2%; 11,3%] p=0,6607 | 0,823 [0,549; 1,234] p=0,3454 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 51/208 (24,5%) | NA [NA; NA] | 55/208 (26,4%) | NA [43,302; NA] | 0,904 [0,581; 1,405] p=0,6531 | 0,927 [0,667; 1,288] p=0,6528 | -1,9% [-10,3%; 6,4%] p=0,6526 | 0,694 [0,473; 1,017] p=0,0610 |
| Alter \geq 75 Jahre | 40/160 (25,0%) | NA [NA; NA] | 49/161 (30,4%) | 50,300 [30,554; NA] | 0,762 [0,466; 1,244] p=0,2775 | 0,821 [0,576; 1,172] p=0,2785 | -5,4% [-15,2%; 4,3%] p=0,2758 | 0,647 [0,425; 0,985] p=0,0424 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 82/336 (24,4%) | NA [NA; NA] | 98/339 (28,9%) | NA [48,821; NA] | 0,794 [0,564; 1,118] p=0,1862 | 0,844 [0,656; 1,086] p=0,1870 | -4,5% [-11,2%; 2,2%] p=0,1852 | 0,639 [0,476; 0,859] p=0,0030 |
| andere | 9/32 (28,1%) | NA [27,105; NA] | 6/30 (20,0%) | NA [21,454; NA] | 1,565 [0,481; 5,098] p=0,4590 | 1,406 [0,569; 3,476] p=0,4603 | 8,1% [-13,0%; 29,3%] p=0,4516 | 1,128 [0,400; 3,182] p=0,8193 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 32/101 (31,7%) | NA [46,390; NA] | 36/102 (35,3%) | 37,782 [16,131; NA] | 0,850 [0,474; 1,524] p=0,5867 | 0,898 [0,609; 1,324] p=0,5862 | -3,6% [-16,6%; 9,4%] p=0,5854 | 0,724 [0,448; 1,169] p=0,1865 |
| andere | 59/267 (22,1%) | NA [NA; NA] | 68/267 (25,5%) | NA [50,300; NA] | 0,830 [0,557; 1,237] p=0,3608 | 0,868 [0,640; 1,177] p=0,3611 | -3,4% [-10,6%; 3,8%] p=0,3599 | 0,646 [0,455; 0,917] p=0,0145 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 54/206 (26,2%) | NA [NA; NA] | 73/227 (32,2%) | 50,300 [38,702; NA] | 0,749 [0,494; 1,137] p=0,1753 | 0,815 [0,606; 1,097] p=0,1773 | -5,9% [-14,5%; 2,6%] p=0,1726 | 0,624 [0,438; 0,889] p=0,0090 |
| ≤60 ml/min | 37/162 (22,8%) | NA [NA; NA] | 31/142 (21,8%) | NA [39,622; NA] | 1,060 [0,617; 1,821] p=0,8335 | 1,046 [0,687; 1,593] p=0,8333 | 1,0% [-8,4%; 10,4%] p=0,8331 | 0,796 [0,492; 1,286] p=0,3503 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 83/335 (24,8%) | NA [NA; NA] | 96/340 (28,2%) | NA [43,302; NA] | 0,837 [0,594; 1,179] p=0,3091 | 0,877 [0,682; 1,129] p=0,3095 | -3,5% [-10,1%; 3,2%] p=0,3082 | 0,641 [0,477; 0,861] p=0,0032 |
| beeinträchtigt | 8/31 (25,8%) | NA [7,458; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [15,704; NA] | 0,913 [0,291; 2,868] p=0,8772 | 0,935 [0,404; 2,165] p=0,8762 | -1,8% [-24,2%; 20,6%] p=0,8763 | 1,058 [0,396; 2,826] p=0,9098 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 27/98 (27,6%) | NA [51,548; NA] | 39/103 (37,9%) | 50,366 [21,454; NA] | 0,624 [0,344; 1,132] p=0,1206 | 0,728 [0,485; 1,091] p=0,1241 | -10,3% [-23,2%; 2,6%] p=0,1167 | 0,491 [0,300; 0,804] p=0,0047 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| II | 38/163 (23,3%) | NA [NA; NA] | 41/156 (26,3%) | NA [43,302; NA] | 0,853 [0,513; 1,418] p=0,5398 | 0,887 [0,605; 1,301] p=0,5394 | -3,0% [-12,4%; 6,5%] p=0,5392 | 0,700 [0,449; 1,091] p=0,1155 |
| III | 26/107 (24,3%) | NA [51,351; NA] | 24/110 (21,8%) | NA [39,228; NA] | 1,150 [0,611; 2,165] p=0,6651 | 1,114 [0,684; 1,812] p=0,6646 | 2,5% [-8,7%; 13,7%] p=0,6644 | 0,918 [0,526; 1,603] p=0,7633 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 52/225 (23,1%) | NA [NA; NA] | 64/231 (27,7%) | NA [48,821; NA] | 0,784 [0,514; 1,198] p=0,2606 | 0,834 [0,608; 1,145] p=0,2615 | -4,6% [-12,6%; 3,4%] p=0,2590 | 0,676 [0,468; 0,975] p=0,0362 |
| Nicht-IgG | 18/74 (24,3%) | NA [NA; NA] | 22/76 (28,9%) | 49,577 [26,743; NA] | 0,789 [0,382; 1,631] p=0,5235 | 0,840 [0,492; 1,434] p=0,5233 | -4,6% [-18,7%; 9,5%] p=0,5212 | 0,580 [0,308; 1,091] p=0,0911 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 8/48 (16,7%) | NA [NA; NA] | 8/44 (18,2%) | 49,577 [30,554; NA] | 0,900 [0,306; 2,646] p=0,8489 | 0,917 [0,376; 2,233] p=0,8481 | -1,5% [-17,0%; 14,0%] p=0,8483 | 0,655 [0,240; 1,788] p=0,4090 |
| Standardrisiko | 75/271 (27,7%) | NA [NA; NA] | 87/279 (31,2%) | 50,366 [37,782; NA] | 0,844 [0,585; 1,219] p=0,3674 | 0,888 [0,685; 1,151] p=0,3678 | -3,5% [-11,1%; 4,1%] p=0,3664 | 0,675 [0,495; 0,921] p=0,0132 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 28/127 (22,0%) | NA [NA; NA] | 42/123 (34,1%) | 50,366 [35,943; NA] | 0,545 [0,311; 0,956] p=0,0335 | 0,646 [0,429; 0,972] p=0,0360 | -12,1% [-23,2%; -1,0%] p=0,0319 | 0,476 [0,294; 0,772] p=0,0026 |
| ECOG-PS 1 | 45/178 (25,3%) | NA [NA; NA] | 45/187 (24,1%) | NA [50,300; NA] | 1,068 [0,663; 1,719] p=0,7878 | 1,051 [0,734; 1,504] p=0,7875 | 1,2% [-7,6%; 10,1%] p=0,7875 | 0,772 [0,510; 1,168] p=0,2204 |
| ECOG-PS ≥2 | 18/63 (28,6%) | NA [28,222; NA] | 17/59 (28,8%) | 43,302 [27,630; NA] | 0,988 [0,451; 2,167] p=0,9765 | 0,992 [0,567; 1,735] p=0,9764 | -0,2% [-16,3%; 15,8%] p=0,9764 | 0,938 [0,482; 1,824] p=0,8495 |
| Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 79/305 (25,9%) | NA [NA; NA] | 89/307 (29,0%) | NA [39,228; NA] | 0,856 [0,600; 1,222] p=0,3923 | 0,893 [0,690; 1,157] p=0,3925 | -3,1% [-10,2%; 4,0%] p=0,3916 | 0,712 [0,525; 0,965] p=0,0285 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 15/62 (24,2%) | NA [15,934; NA] | 0,737 [0,313; 1,736] p=0,4863 | 0,787 [0,402; 1,544] p=0,4863 | -5,1% [-19,6%; 9,3%] p=0,4840 | 0,516 [0,240; 1,108] p=0,0896 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und FunktionskalenAnhang 4-J Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verbesserung*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 211/368 (57,3%) | 8,148 [5,125; 10,645] | 191/369 (51,8%) | 7,458 [4,895; 10,152] | 1,254 [0,936; 1,680] p=0,1306 | 1,107 [0,971; 1,262] p=0,1302 | 5,5% [-1,6%; 12,7%] p=0,1290 | 0,943 [0,774; 1,149] p=0,5629 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 102/189 (54,0%) | 10,316 [4,895; 26,710] | 92/195 (47,2%) | 7,688 [4,928; 12,747] | 1,313 [0,879; 1,960] p=0,1840 | 1,144 [0,938; 1,395] p=0,1843 | 6,8% [-3,2%; 16,8%] p=0,1824 | 0,960 [0,723; 1,274] p=0,7769 |
| weiblich | 109/179 (60,9%) | 7,556 [4,731; 10,448] | 99/174 (56,9%) | 6,111 [4,698; 7,918] | 1,180 [0,772; 1,803] p=0,4460 | 1,070 [0,899; 1,275] p=0,4461 | 4,0% [-6,3%; 14,3%] p=0,4451 | 0,937 [0,713; 1,230] p=0,6385 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 125/208 (60,1%) | 7,491 [4,731; 10,218] | 105/208 (50,5%) | 6,702 [4,698; 10,251] | 1,477 [1,002; 2,179] p=0,0489 | 1,190 [1,000; 1,417] p=0,0499 | 9,6% [0,1%; 19,1%] p=0,0475 | 1,003 [0,774; 1,301] p=0,9800 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | 86/160 (53,8%) | 10,448 [4,895; 26,940] | 86/161 (53,4%) | 7,655 [4,928; 10,776] | 1,014 [0,654; 1,572] p=0,9523 | 1,006 [0,821; 1,234] p=0,9522 | 0,3% [-10,6%; 11,2%] p=0,9522 | 0,870 [0,644; 1,175] p=0,3635 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 193/336 (57,4%) | 9,429 [5,125; 11,072] | 174/339 (51,3%) | 7,458 [4,862; 10,283] | 1,280 [0,945; 1,734] p=0,1111 | 1,119 [0,974; 1,286] p=0,1116 | 6,1% [-1,4%; 13,6%] p=0,1102 | 0,951 [0,774; 1,168] p=0,6317 |
| andere | 18/32 (56,3%) | 7,458 [1,971; 35,384] | 17/30 (56,7%) | 7,491 [3,121; 15,803] | 0,983 [0,360; 2,685] p=0,9738 | 0,993 [0,641; 1,537] p=0,9736 | -0,4% [-25,1%; 24,3%] p=0,9736 | 0,900 [0,461; 1,755] p=0,7565 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 51/101 (50,5%) | 11,072 [5,125; 38,472] | 38/102 (37,3%) | 27,203 [6,702; NA] | 1,718 [0,982; 3,007] p=0,0579 | 1,355 [0,987; 1,862] p=0,0604 | 13,2% [-0,3%; 26,8%] p=0,0551 | 1,256 [0,825; 1,914] p=0,2883 |
| andere | 160/267 (59,9%) | 7,556 [4,731; 10,415] | 153/267 (57,3%) | 5,092 [4,731; 7,688] | 1,114 [0,789; 1,572] p=0,5389 | 1,046 [0,907; 1,206] p=0,5387 | 2,6% [-5,7%; 11,0%] p=0,5384 | 0,864 [0,691; 1,079] p=0,1961 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 127/206 (61,7%) | 7,556 [4,731; 10,448] | 122/227 (53,7%) | 7,425 [4,797; 10,152] | 1,384 [0,943; 2,030] p=0,0969 | 1,147 [0,976; 1,349] p=0,0963 | 7,9% [-1,4%; 17,2%] p=0,0950 | 1,008 [0,786; 1,293] p=0,9503 |
| ≤60 ml/min | 84/162 (51,9%) | 10,185 [4,797; 39,097] | 69/142 (48,6%) | 7,491 [4,862; 15,803] | 1,139 [0,726; 1,788] p=0,5712 | 1,067 [0,852; 1,336] p=0,5716 | 3,3% [-8,0%; 14,5%] p=0,5704 | 0,881 [0,639; 1,214] p=0,4383 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 196/335 (58,5%) | 10,152 [4,895; 11,105] | 177/340 (52,1%) | 7,458 [4,895; 10,251] | 1,299 [0,958; 1,760] p=0,0923 | 1,124 [0,981; 1,288] p=0,0927 | 6,4% [-1,0%; 13,9%] p=0,0913 | 0,950 [0,775; 1,165] p=0,6223 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 14/31 (45,2%) | 7,425 [4,665; NA] | 14/29 (48,3%) | 4,862 [4,600; NA] | 0,882 [0,320; 2,435] p=0,8106 | 0,935 [0,545; 1,606] p=0,8090 | -3,1% [-28,4%; 22,1%] p=0,8090 | 0,858 [0,408; 1,805] p=0,6870 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 56/98 (57,1%) | 16,164 [7,458; 45,109] | 48/103 (46,6%) | 7,918 [4,895; NA] | 1,528 [0,876; 2,666] p=0,1359 | 1,226 [0,937; 1,604] p=0,1367 | 10,5% [-3,2%; 24,3%] p=0,1327 | 1,009 [0,686; 1,483] p=0,9655 |
| II | 95/163 (58,3%) | 7,721 [4,731; 11,138] | 85/156 (54,5%) | 7,458 [4,830; 10,382] | 1,167 [0,749; 1,817] p=0,4951 | 1,070 [0,881; 1,298] p=0,4952 | 3,8% [-7,1%; 14,7%] p=0,4942 | 0,904 [0,674; 1,214] p=0,5041 |
| III | 60/107 (56,1%) | 4,797 [2,497; 10,218] | 58/110 (52,7%) | 4,862 [4,698; 10,678] | 1,145 [0,671; 1,954] p=0,6214 | 1,063 [0,833; 1,357] p=0,6207 | 3,3% [-9,9%; 16,6%] p=0,6204 | 0,950 [0,661; 1,364] p=0,7796 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 138/225 (61,3%) | 7,458 [4,698; 10,251] | 122/231 (52,8%) | 7,458 [4,862; 10,152] | 1,417 [0,976; 2,057] p=0,0665 | 1,161 [0,990; 1,363] p=0,0671 | 8,5% [-0,5%; 17,6%] p=0,0651 | 1,072 [0,840; 1,368] p=0,5752 |
| Nicht-IgG | 42/74 (56,8%) | 10,185 [4,665; 38,472] | 37/76 (48,7%) | 15,803 [4,665; 39,359] | 1,383 [0,727; 2,632] p=0,3238 | 1,166 [0,860; 1,581] p=0,3237 | 8,1% [-7,9%; 24,0%] p=0,3205 | 0,969 [0,620; 1,512] p=0,8885 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 25/48 (52,1%) | 10,218 [2,004; NA] | 20/44 (45,5%) | 15,869 [4,665; NA] | 1,304 [0,574; 2,962] p=0,5275 | 1,146 [0,751; 1,748] p=0,5276 | 6,6% [-13,8%; 27,0%] p=0,5242 | 1,126 [0,625; 2,030] p=0,6930 |
| Standardrisiko | 152/271 (56,1%) | 10,185 [7,359; 15,869] | 146/279 (52,3%) | 6,111 [4,764; 7,885] | 1,164 [0,832; 1,628] p=0,3768 | 1,072 [0,919; 1,250] p=0,3766 | 3,8% [-4,6%; 12,1%] p=0,3760 | 0,864 [0,688; 1,085] p=0,2079 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 64/127 (50,4%) | 33,708 [10,218; NA] | 54/123 (43,9%) | 37,782 [7,754; NA] | 1,298 [0,789; 2,135] p=0,3050 | 1,148 [0,882; 1,495] p=0,3059 | 6,5% [-5,9%; 18,8%] p=0,3029 | 0,990 [0,689; 1,422] p=0,9556 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 1 | 105/178 (59,0%) | 7,688 [4,698; 15,869] | 98/187 (52,4%) | 7,425 [4,731; 10,152] | 1,306 [0,863; 1,977] p=0,2064 | 1,126 [0,937; 1,352] p=0,2062 | 6,6% [-3,6%; 16,8%] p=0,2046 | 0,919 [0,697; 1,214] p=0,5530 |
| ECOG-PS ≥ 2 | 42/63 (66,7%) | 2,431 [1,971; 4,665] | 39/59 (66,1%) | 3,088 [2,004; 4,830] | 1,026 [0,484; 2,175] p=0,9476 | 1,009 [0,783; 1,299] p=0,9474 | 0,6% [-16,2%; 17,3%] p=0,9474 | 0,947 [0,611; 1,468] p=0,8067 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 175/305 (57,4%) | 7,721 [4,797; 10,842] | 163/307 (53,1%) | 7,425 [4,862; 10,152] | 1,189 [0,864; 1,636] p=0,2871 | 1,081 [0,937; 1,247] p=0,2872 | 4,3% [-3,6%; 12,2%] p=0,2863 | 0,963 [0,778; 1,193] p=0,7309 |
| Nicht EMA-Population | 36/63 (57,1%) | 10,218 [4,698; NA] | 28/62 (45,2%) | 7,885 [4,468; 32,493] | 1,619 [0,799; 3,282] p=0,1820 | 1,265 [0,894; 1,792] p=0,1848 | 12,0% [-5,4%; 29,4%] p=0,1771 | 0,891 [0,543; 1,462] p=0,6483 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 190/368 (51,6%) | 10,415 [5,454; 21,618] | 154/369 (41,7%) | 15,606 [7,589; NA] | 1,494 [1,115; 2,001] p=0,0073 | 1,236 [1,058; 1,443] p=0,0074 | 9,9% [2,7%; 17,0%] p=0,0068 | 1,128 [0,911; 1,397] p=0,2695 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 85/189 (45,0%) | 16,460 [9,626; NA] | 69/195 (35,4%) | NA [10,349; NA] | 1,492 [0,990; 2,249] p=0,0556 | 1,271 [0,993; 1,627] p=0,0567 | 9,6% [-0,2%; 19,4%] p=0,0543 | 1,126 [0,820; 1,548] p=0,4634 |
| weiblich | 105/179 (58,7%) | 7,458 [4,698; 10,579] | 85/174 (48,9%) | 7,688 [4,797; 25,823] | 1,486 [0,976; 2,262] p=0,0650 | 1,201 [0,988; 1,460] p=0,0667 | 9,8% [-0,5%; 20,2%] p=0,0633 | 1,144 [0,859; 1,523] p=0,3582 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 111/208 (53,4%) | 7,688 [4,731; 21,684] | 85/208 (40,9%) | 22,801 [7,491; NA] | 1,656 [1,123; 2,441] p=0,0108 | 1,306 [1,062; 1,606] p=0,0115 | 12,5% [3,0%; 22,0%] p=0,0101 | 1,206 [0,909; 1,599] p=0,1947 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter \geq 75 Jahre | 79/160 (49,4%) | 13,405 [7,491; 38,932] | 69/161 (42,9%) | 10,415 [5,290; NA] | 1,300 [0,838; 2,019] p=0,2422 | 1,152 [0,908; 1,461] p=0,2428 | 6,5% [-4,4%; 17,4%] p=0,2405 | 1,035 [0,749; 1,431] p=0,8337 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 175/336 (52,1%) | 10,415 [5,454; 21,684] | 137/339 (40,4%) | 21,224 [7,524; NA] | 1,603 [1,182; 2,174] p=0,0024 | 1,289 [1,093; 1,520] p=0,0026 | 11,7% [4,2%; 19,1%] p=0,0022 | 1,171 [0,937; 1,465] p=0,1659 |
| andere | 15/32 (46,9%) | 7,491 [2,037; NA] | 17/30 (56,7%) | 7,885 [4,797; 25,823] | 0,675 [0,248; 1,837] p=0,4444 | 0,827 [0,510; 1,342] p=0,4421 | -9,8% [-34,6%; 15,0%] p=0,4384 | 0,826 [0,412; 1,657] p=0,5912 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 44/101 (43,6%) | 27,433 [7,852; NA] | 39/102 (38,2%) | 15,606 [6,111; NA] | 1,247 [0,712; 2,184] p=0,4411 | 1,139 [0,818; 1,588] p=0,4409 | 5,3% [-8,2%; 18,8%] p=0,4394 | 1,051 [0,682; 1,619] p=0,8221 |
| andere | 146/267 (54,7%) | 7,688 [4,731; 15,737] | 115/267 (43,1%) | 15,803 [7,491; NA] | 1,595 [1,133; 2,244] p=0,0073 | 1,270 [1,065; 1,514] p=0,0078 | 11,6% [3,2%; 20,0%] p=0,0069 | 1,156 [0,905; 1,476] p=0,2448 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 118/206 (57,3%) | 7,458 [4,731; 10,645] | 99/227 (43,6%) | 10,415 [4,961; NA] | 1,734 [1,185; 2,537] p=0,0045 | 1,313 [1,087; 1,587] p=0,0047 | 13,7% [4,3%; 23,0%] p=0,0041 | 1,244 [0,952; 1,625] p=0,1092 |
| \leq 60 ml/min | 72/162 (44,4%) | 21,684 [7,491; NA] | 55/142 (38,7%) | 15,803 [7,491; NA] | 1,265 [0,800; 2,001] p=0,3145 | 1,147 [0,877; 1,502] p=0,3164 | 5,7% [-5,4%; 16,8%] p=0,3122 | 1,002 [0,705; 1,424] p=0,9928 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 178/335 (53,1%) | 10,218 [4,830; 21,618] | 144/340 (42,4%) | 12,485 [7,491; 50,497] | 1,543 [1,139; 2,091] p=0,0051 | 1,255 [1,069; 1,472] p=0,0054 | 10,8% [3,3%; 18,3%] p=0,0048 | 1,130 [0,907; 1,408] p=0,2750 |
| beeinträchtigt | 12/31 (38,7%) | 10,612 [4,665; NA] | 10/29 (34,5%) | NA [4,698; NA] | 1,200 [0,419; 3,439] p=0,7364 | 1,123 [0,575; 2,192] p=0,7349 | 4,2% [-20,1%; 28,6%] p=0,7338 | 1,240 [0,534; 2,878] p=0,6167 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 58/98 (59,2%) | 10,185 [4,665; 44,353] | 42/103 (40,8%) | 50,497 [7,688; NA] | 2,106 [1,200; 3,697] p=0,0093 | 1,451 [1,092; 1,930] p=0,0104 | 18,4% [4,8%; 32,0%] p=0,0079 | 1,382 [0,929; 2,057] p=0,1103 |
| II | 79/163 (48,5%) | 16,197 [7,721; NA] | 69/156 (44,2%) | 15,803 [4,731; NA] | 1,186 [0,763; 1,842] p=0,4490 | 1,096 [0,865; 1,389] p=0,4492 | 4,2% [-6,7%; 15,2%] p=0,4478 | 0,946 [0,684; 1,307] p=0,7357 |
| III | 53/107 (49,5%) | 4,830 [3,023; 10,908] | 43/110 (39,1%) | 7,786 [4,830; NA] | 1,529 [0,892; 2,621] p=0,1224 | 1,267 [0,937; 1,713] p=0,1240 | 10,4% [-2,7%; 23,6%] p=0,1196 | 1,212 [0,810; 1,813] p=0,3488 |
| Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 114/225 (50,7%) | 11,368 [5,125; 38,932] | 92/231 (39,8%) | 28,517 [7,786; NA] | 1,552 [1,071; 2,249] p=0,0202 | 1,272 [1,037; 1,561] p=0,0209 | 10,8% [1,8%; 19,9%] p=0,0194 | 1,203 [0,914; 1,583] p=0,1877 |
| Nicht-IgG | 36/74 (48,6%) | 7,458 [4,698; NA] | 35/76 (46,1%) | 5,290 [4,698; NA] | 1,110 [0,584; 2,107] p=0,7510 | 1,056 [0,754; 1,481] p=0,7502 | 2,6% [-13,4%; 18,6%] p=0,7501 | 0,939 [0,589; 1,496] p=0,7909 |
| Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 26/48 (54,2%) | 4,797 [2,004; 38,932] | 18/44 (40,9%) | 15,606 [4,698; NA] | 1,707 [0,747; 3,902] p=0,2060 | 1,324 [0,853; 2,056] p=0,2114 | 13,3% [-7,0%; 33,5%] p=0,1992 | 1,380 [0,756; 2,520] p=0,2940 |
| Standardrisiko | 134/271 (49,4%) | 11,368 [7,458; 43,795] | 115/279 (41,2%) | 15,836 [7,655; NA] | 1,395 [0,996; 1,954] p=0,0528 | 1,200 [0,997; 1,443] p=0,0535 | 8,2% [-0,1%; 16,5%] p=0,0519 | 1,060 [0,826; 1,361] p=0,6447 |
| Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 45/127 (35,4%) | 58,973 [58,973; NA] | 34/123 (27,6%) | NA [NA; NA] | 1,437 [0,840; 2,458] p=0,1862 | 1,282 [0,885; 1,856] p=0,1884 | 7,8% [-3,7%; 19,3%] p=0,1833 | 1,150 [0,736; 1,796] p=0,5389 |
| ECOG-PS 1 | 103/178 (57,9%) | 5,125 [4,665; 10,612] | 83/187 (44,4%) | 7,885 [4,895; 15,836] | 1,721 [1,137; 2,604] p=0,0101 | 1,304 [1,064; 1,598] p=0,0107 | 13,5% [3,3%; 23,6%] p=0,0093 | 1,181 [0,884; 1,578] p=0,2601 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS \geq 2 | 42/63 (66,7%) | 2,793 [1,971; 4,731] | 37/59 (62,7%) | 4,698 [2,004; 4,764] | 1,189 [0,565; 2,501] p=0,6491 | 1,063 [0,817; 1,383] p=0,6486 | 4,0% [-13,0%; 20,9%] p=0,6477 | 1,092 [0,701; 1,702] p=0,6964 |
| Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 157/305 (51,5%) | 9,626 [4,830; 16,460] | 136/307 (44,3%) | 10,415 [7,491; 28,452] | 1,334 [0,970; 1,833] p=0,0758 | 1,162 [0,984; 1,372] p=0,0766 | 7,2% [-0,7%; 15,1%] p=0,0749 | 1,114 [0,886; 1,402] p=0,3553 |
| Nicht EMA-Population | 33/63 (52,4%) | 15,737 [4,731; NA] | 18/62 (29,0%) | NA [4,830; NA] | 2,689 [1,285; 5,627] p=0,0082 | 1,804 [1,145; 2,843] p=0,0110 | 23,3% [6,6%; 40,1%] p=0,0062 | 1,337 [0,752; 2,375] p=0,3220 |
| Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 202/368 (54,9%) | 10,152 [5,224; 12,977] | 178/369 (48,2%) | 7,918 [5,027; 15,869] | 1,314 [0,982; 1,760] p=0,0670 | 1,139 [0,991; 1,310] p=0,0667 | 6,7% [-0,4%; 13,9%] p=0,0654 | 0,985 [0,804; 1,206] p=0,8838 |
| Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 95/189 (50,3%) | 10,185 [4,797; 30,127] | 84/195 (43,1%) | 15,704 [5,027; 46,226] | 1,335 [0,893; 1,996] p=0,1586 | 1,167 [0,941; 1,446] p=0,1591 | 7,2% [-2,8%; 17,1%] p=0,1571 | 1,037 [0,773; 1,391] p=0,8071 |
| weiblich | 107/179 (59,8%) | 8,148 [5,125; 15,737] | 94/174 (54,0%) | 7,622 [4,698; 10,480] | 1,265 [0,829; 1,929] p=0,2758 | 1,107 [0,922; 1,328] p=0,2765 | 5,8% [-4,6%; 16,1%] p=0,2744 | 0,949 [0,719; 1,252] p=0,7121 |
| Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 117/208 (56,3%) | 8,444 [4,994; 15,704] | 99/208 (47,6%) | 7,688 [4,830; 15,869] | 1,416 [0,962; 2,083] p=0,0777 | 1,182 [0,981; 1,424] p=0,0788 | 8,7% [-0,9%; 18,2%] p=0,0762 | 1,023 [0,783; 1,337] p=0,8680 |
| Alter \geq 75 Jahre | 85/160 (53,1%) | 10,185 [4,830; 23,721] | 79/161 (49,1%) | 10,251 [4,961; 22,374] | 1,176 [0,759; 1,823] p=0,4679 | 1,083 [0,874; 1,342] p=0,4677 | 4,1% [-6,9%; 15,0%] p=0,4669 | 0,958 [0,705; 1,301] p=0,7823 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 186/336 (55,4%) | 10,185 [5,520; 15,704] | 164/339 (48,4%) | 10,185 [4,961; 15,869] | 1,323 [0,978; 1,791] p=0,0698 | 1,144 [0,989; 1,324] p=0,0704 | 7,0% [-0,5%; 14,5%] p=0,0689 | 0,988 [0,801; 1,219] p=0,9133 |
| andere | 16/32 (50,0%) | 4,830 [2,037; NA] | 14/30 (46,7%) | 7,786 [3,285; NA] | 1,143 [0,422; 3,098] p=0,7946 | 1,071 [0,639; 1,795] p=0,7933 | 3,3% [-21,5%; 28,2%] p=0,7928 | 1,109 [0,541; 2,274] p=0,7782 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 50/101 (49,5%) | 12,977 [4,862; 39,491] | 42/102 (41,2%) | 10,415 [4,830; NA] | 1,401 [0,804; 2,439] p=0,2345 | 1,202 [0,887; 1,630] p=0,2354 | 8,3% [-5,3%; 22,0%] p=0,2317 | 1,034 [0,686; 1,560] p=0,8730 |
| andere | 152/267 (56,9%) | 7,885 [4,862; 10,579] | 136/267 (50,9%) | 7,688 [4,895; 15,704] | 1,273 [0,905; 1,790] p=0,1652 | 1,118 [0,955; 1,308] p=0,1658 | 6,0% [-2,4%; 14,4%] p=0,1640 | 0,982 [0,779; 1,237] p=0,8761 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 121/206 (58,7%) | 5,782 [4,731; 10,218] | 110/227 (48,5%) | 10,185 [4,961; 28,682] | 1,514 [1,035; 2,215] p=0,0324 | 1,212 [1,016; 1,446] p=0,0325 | 10,3% [0,9%; 19,6%] p=0,0312 | 1,127 [0,871; 1,460] p=0,3633 |
| ≤60 ml/min | 81/162 (50,0%) | 15,737 [8,016; 38,801] | 68/142 (47,9%) | 7,622 [4,731; 15,869] | 1,088 [0,693; 1,708] p=0,7136 | 1,044 [0,829; 1,315] p=0,7136 | 2,1% [-9,1%; 13,4%] p=0,7131 | 0,839 [0,607; 1,159] p=0,2858 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 187/335 (55,8%) | 10,185 [5,257; 15,737] | 168/340 (49,4%) | 7,655 [4,895; 11,696] | 1,294 [0,956; 1,751] p=0,0957 | 1,130 [0,979; 1,304] p=0,0962 | 6,4% [-1,1%; 13,9%] p=0,0947 | 0,953 [0,773; 1,174] p=0,6499 |
| beeinträchtigt | 14/31 (45,2%) | 5,125 [2,004; NA] | 10/29 (34,5%) | 46,226 [5,027; NA] | 1,565 [0,552; 4,438] p=0,4028 | 1,310 [0,695; 2,469] p=0,4044 | 10,7% [-13,9%; 35,3%] p=0,3953 | 1,717 [0,758; 3,889] p=0,1946 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 62/98 (63,3%) | 7,688 [4,698; 22,374] | 45/103 (43,7%) | 32,591 [7,918; NA] | 2,220 [1,260; 3,909] p=0,0055 | 1,448 [1,110; 1,890] p=0,0064 | 19,6% [6,1%; 33,1%] p=0,0045 | 1,340 [0,913; 1,967] p=0,1353 |
| II | 84/163 (51,5%) | 10,415 [5,520; 27,039] | 78/156 (50,0%) | 7,622 [4,698; 18,497] | 1,063 [0,685; 1,650] p=0,7845 | 1,031 [0,830; 1,280] p=0,7843 | 1,5% [-9,4%; 12,5%] p=0,7841 | 0,879 [0,645; 1,196] p=0,4116 |
| III | 56/107 (52,3%) | 7,294 [4,665; 12,485] | 55/110 (50,0%) | 4,961 [4,632; 7,885] | 1,098 [0,645; 1,870] p=0,7313 | 1,047 [0,807; 1,358] p=0,7307 | 2,3% [-11,0%; 15,6%] p=0,7306 | 0,891 [0,614; 1,294] p=0,5450 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 127/225 (56,4%) | 8,148 [4,994; 12,485] | 110/231 (47,6%) | 10,251 [7,359; 22,998] | 1,426 [0,986; 2,062] p=0,0596 | 1,185 [0,993; 1,415] p=0,0603 | 8,8% [-0,3%; 18,0%] p=0,0583 | 1,119 [0,867; 1,445] p=0,3876 |
| Nicht-IgG | 33/74 (44,6%) | 15,704 [4,698; NA] | 37/76 (48,7%) | 5,290 [4,632; 41,955] | 0,848 [0,446; 1,612] p=0,6169 | 0,916 [0,650; 1,291] p=0,6163 | -4,1% [-20,0%; 11,9%] p=0,6154 | 0,735 [0,458; 1,177] p=0,1999 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 22/48 (45,8%) | 21,717 [4,797; NA] | 18/44 (40,9%) | 41,955 [2,004; NA] | 1,222 [0,535; 2,794] p=0,6360 | 1,120 [0,700; 1,792] p=0,6354 | 4,9% [-15,3%; 25,2%] p=0,6335 | 1,010 [0,542; 1,884] p=0,9741 |
| Standardrisiko | 149/271 (55,0%) | 9,429 [5,125; 12,977] | 136/279 (48,7%) | 7,688 [4,895; 15,704] | 1,284 [0,918; 1,796] p=0,1438 | 1,128 [0,960; 1,326] p=0,1440 | 6,2% [-2,1%; 14,6%] p=0,1426 | 0,975 [0,772; 1,230] p=0,8284 |
| Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 55/127 (43,3%) | NA [15,934; NA] | 47/123 (38,2%) | 46,226 [22,374; NA] | 1,235 [0,745; 2,048] p=0,4134 | 1,133 [0,839; 1,530] p=0,4137 | 5,1% [-7,1%; 17,3%] p=0,4117 | 0,988 [0,669; 1,460] p=0,9536 |
| ECOG-PS 1 | 107/178 (60,1%) | 4,994 [4,698; 10,218] | 100/187 (53,5%) | 4,862 [4,600; 7,885] | 1,311 [0,865; 1,986] p=0,2015 | 1,124 [0,939; 1,345] p=0,2013 | 6,6% [-3,5%; 16,8%] p=0,1996 | 0,940 [0,716; 1,235] p=0,6564 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS ≥ 2 | 40/63 (63,5%) | 4,665 [2,070; 5,125] | 31/59 (52,5%) | 4,830 [2,595; 10,185] | 1,571 [0,762; 3,240] p=0,2223 | 1,208 [0,890; 1,642] p=0,2259 | 10,9% [-6,5%; 28,4%] p=0,2181 | 1,283 [0,802; 2,053] p=0,2988 |
| Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 166/305 (54,4%) | 9,429 [4,994; 15,737] | 153/307 (49,8%) | 7,786 [4,961; 15,737] | 1,202 [0,875; 1,651] p=0,2562 | 1,092 [0,938; 1,272] p=0,2564 | 4,6% [-3,3%; 12,5%] p=0,2553 | 0,981 [0,787; 1,222] p=0,8629 |
| Nicht EMA-Population | 36/63 (57,1%) | 10,185 [2,136; NA] | 25/62 (40,3%) | 15,704 [4,632; NA] | 1,973 [0,969; 4,020] p=0,0610 | 1,417 [0,978; 2,053] p=0,0653 | 16,8% [-0,5%; 34,1%] p=0,0563 | 1,086 [0,651; 1,810] p=0,7524 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 180/368 (48,9%) | 16,394 [10,185; 32,329] | 161/369 (43,6%) | 10,612 [7,392; 32,460] | 1,242 [0,928; 1,662] p=0,1463 | 1,122 [0,961; 1,311] p=0,1456 | 5,3% [-1,8%; 12,5%] p=0,1440 | 0,906 [0,731; 1,123] p=0,3682 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 80/189 (42,3%) | 32,329 [16,000; NA] | 78/195 (40,0%) | 15,869 [5,552; NA] | 1,101 [0,733; 1,653] p=0,6435 | 1,058 [0,833; 1,344] p=0,6431 | 2,3% [-7,5%; 12,2%] p=0,6430 | 0,836 [0,612; 1,142] p=0,2601 |
| weiblich | 100/179 (55,9%) | 8,345 [4,895; 17,051] | 83/174 (47,7%) | 7,984 [4,830; 28,386] | 1,388 [0,913; 2,110] p=0,1253 | 1,171 [0,956; 1,435] p=0,1269 | 8,2% [-2,2%; 18,6%] p=0,1236 | 1,023 [0,764; 1,369] p=0,8803 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 100/208 (48,1%) | 16,394 [7,392; NA] | 95/208 (45,7%) | 10,612 [4,731; 32,460] | 1,101 [0,749; 1,619] p=0,6237 | 1,053 [0,858; 1,292] p=0,6234 | 2,4% [-7,2%; 12,0%] p=0,6231 | 0,848 [0,640; 1,124] p=0,2518 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 80/160 (50,0%) | 16,164 [9,232; 43,236] | 66/161 (41,0%) | 22,209 [6,111; NA] | 1,439 [0,926; 2,238] p=0,1057 | 1,220 [0,958; 1,553] p=0,1071 | 9,0% [-1,8%; 19,9%] p=0,1038 | 1,044 [0,753; 1,446] p=0,7977 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 168/336 (50,0%) | 15,901 [7,754; 28,452] | 146/339 (43,1%) | 10,678 [7,458; 47,211] | 1,322 [0,976; 1,790] p=0,0712 | 1,161 [0,987; 1,366] p=0,0719 | 6,9% [-0,6%; 14,4%] p=0,0703 | 0,969 [0,776; 1,210] p=0,7829 |
| andere | 12/32 (37,5%) | NA [7,622; NA] | 15/30 (50,0%) | 5,092 [2,168; NA] | 0,600 [0,218; 1,651] p=0,3251 | 0,750 [0,423; 1,330] p=0,3249 | -12,5% [-37,0%; 12,0%] p=0,3178 | 0,530 [0,247; 1,138] p=0,1032 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 42/101 (41,6%) | 21,421 [10,152; NA] | 37/102 (36,3%) | 47,211 [7,458; NA] | 1,251 [0,711; 2,201] p=0,4390 | 1,146 [0,811; 1,620] p=0,4388 | 5,3% [-8,1%; 18,7%] p=0,4372 | 1,020 [0,655; 1,587] p=0,9304 |
| andere | 138/267 (51,7%) | 15,901 [7,491; 32,329] | 124/267 (46,4%) | 7,984 [4,895; 22,899] | 1,234 [0,878; 1,733] p=0,2260 | 1,113 [0,936; 1,324] p=0,2264 | 5,2% [-3,2%; 13,7%] p=0,2249 | 0,899 [0,705; 1,146] p=0,3879 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 103/206 (50,0%) | 15,901 [7,359; 54,374] | 103/227 (45,4%) | 10,480 [4,895; 47,211] | 1,204 [0,825; 1,757] p=0,3363 | 1,102 [0,904; 1,343] p=0,3355 | 4,6% [-4,8%; 14,0%] p=0,3354 | 0,918 [0,698; 1,207] p=0,5389 |
| \leq 60 ml/min | 77/162 (47,5%) | 21,257 [9,232; 43,499] | 58/142 (40,8%) | 10,612 [5,552; NA] | 1,312 [0,832; 2,068] p=0,2426 | 1,164 [0,901; 1,503] p=0,2451 | 6,7% [-4,5%; 17,8%] p=0,2402 | 0,953 [0,678; 1,341] p=0,7833 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 167/335 (49,9%) | 16,394 [10,185; 39,097] | 149/340 (43,8%) | 10,612 [5,585; 33,774] | 1,274 [0,941; 1,725] p=0,1169 | 1,138 [0,968; 1,337] p=0,1174 | 6,0% [-1,5%; 13,5%] p=0,1160 | 0,919 [0,737; 1,147] p=0,4545 |
| beeinträchtigt | 12/31 (38,7%) | 7,425 [2,037; NA] | 12/29 (41,4%) | 10,579 [4,698; NA] | 0,895 [0,318; 2,515] p=0,8343 | 0,935 [0,503; 1,738] p=0,8329 | -2,7% [-27,5%; 22,1%] p=0,8329 | 0,971 [0,436; 2,162] p=0,9419 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 49/98 (50,0%) | 23,786 [7,754; NA] | 46/103 (44,7%) | 11,598 [4,665; NA] | 1,239 [0,712; 2,158] p=0,4496 | 1,120 [0,836; 1,500] p=0,4488 | 5,3% [-8,5%; 19,1%] p=0,4479 | 0,864 [0,577; 1,292] p=0,4750 |
| II | 80/163 (49,1%) | 16,624 [5,290; NA] | 67/156 (42,9%) | 15,737 [7,425; NA] | 1,280 [0,823; 1,991] p=0,2729 | 1,143 [0,900; 1,451] p=0,2740 | 6,1% [-4,8%; 17,1%] p=0,2711 | 1,016 [0,734; 1,407] p=0,9241 |
| III | 51/107 (47,7%) | 15,704 [7,359; 28,255] | 48/110 (43,6%) | 5,092 [4,698; 22,209] | 1,176 [0,689; 2,008] p=0,5524 | 1,092 [0,817; 1,461] p=0,5518 | 4,0% [-9,2%; 17,3%] p=0,5512 | 0,829 [0,558; 1,232] p=0,3544 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 114/225 (50,7%) | 15,901 [7,622; 26,743] | 97/231 (42,0%) | 15,737 [7,425; NA] | 1,419 [0,980; 2,053] p=0,0635 | 1,207 [0,989; 1,472] p=0,0643 | 8,7% [-0,4%; 17,8%] p=0,0623 | 1,056 [0,806; 1,385] p=0,6925 |
| Nicht-IgG | 36/74 (48,6%) | 21,881 [4,698; NA] | 43/76 (56,6%) | 4,632 [1,971; 10,415] | 0,727 [0,382; 1,383] p=0,3324 | 0,860 [0,633; 1,168] p=0,3333 | -7,9% [-23,9%; 8,0%] p=0,3293 | 0,613 [0,392; 0,957] p=0,0314 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytopenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 24/48 (50,0%) | 15,704 [4,698; NA] | 20/44 (45,5%) | 7,458 [2,004; NA] | 1,200 [0,529; 2,724] p=0,6646 | 1,100 [0,716; 1,691] p=0,6639 | 4,5% [-15,9%; 25,0%] p=0,6625 | 0,963 [0,531; 1,744] p=0,9007 |
| Standardrisiko | 131/271 (48,3%) | 16,394 [10,185; 43,663] | 119/279 (42,7%) | 10,678 [7,458; 47,211] | 1,258 [0,899; 1,761] p=0,1809 | 1,133 [0,943; 1,362] p=0,1812 | 5,7% [-2,6%; 14,0%] p=0,1799 | 0,929 [0,724; 1,191] p=0,5592 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 57/127 (44,9%) | 54,374 [21,421; NA] | 47/123 (38,2%) | NA [22,899; NA] | 1,317 [0,795; 2,181] p=0,2857 | 1,175 [0,874; 1,579] p=0,2868 | 6,7% [-5,5%; 18,9%] p=0,2834 | 0,966 [0,656; 1,422] p=0,8608 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS 1 | 89/178 (50,0%) | 10,415 [4,994; 32,329] | 86/187 (46,0%) | 5,092 [4,698; 10,678] | 1,174 [0,779; 1,772] p=0,4439 | 1,087 [0,878; 1,346] p=0,4433 | 4,0% [-6,2%; 14,3%] p=0,4429 | 0,878 [0,652; 1,181] p=0,3885 |
| ECOG-PS \geq 2 | 34/63 (54,0%) | 5,125 [2,103; 11,138] | 28/59 (47,5%) | 7,458 [2,037; 16,559] | 1,298 [0,637; 2,645] p=0,4741 | 1,137 [0,800; 1,617] p=0,4744 | 6,5% [-11,2%; 24,2%] p=0,4713 | 1,045 [0,634; 1,724] p=0,8618 |
| Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 156/305 (51,1%) | 11,138 [7,425; 21,914] | 134/307 (43,6%) | 10,480 [5,552; NA] | 1,352 [0,983; 1,858] p=0,0634 | 1,172 [0,991; 1,386] p=0,0642 | 7,5% [-0,4%; 15,4%] p=0,0625 | 1,025 [0,814; 1,292] p=0,8314 |
| Nicht EMA-Population | 24/63 (38,1%) | NA [15,737; NA] | 27/62 (43,5%) | 15,737 [2,333; NA] | 0,798 [0,390; 1,630] p=0,5367 | 0,875 [0,573; 1,336] p=0,5359 | -5,5% [-22,7%; 11,8%] p=0,5345 | 0,563 [0,324; 0,981] p=0,0424 |
| Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 140/368 (38,0%) | NA [60,550; NA] | 131/369 (35,5%) | NA [24,246; NA] | 1,114 [0,828; 1,498] p=0,4731 | 1,072 [0,885; 1,299] p=0,4767 | 2,6% [-4,5%; 9,6%] p=0,4760 | 0,902 [0,709; 1,147] p=0,3993 |
| Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 61/189 (32,3%) | 60,550 [60,550; NA] | 68/195 (34,9%) | NA [12,747; NA] | 0,890 [0,583; 1,360] p=0,5906 | 0,926 [0,698; 1,227] p=0,5905 | -2,6% [-12,0%; 6,8%] p=0,5899 | 0,751 [0,531; 1,061] p=0,1046 |
| weiblich | 79/179 (44,1%) | 33,281 [8,148; NA] | 63/174 (36,2%) | NA [16,000; NA] | 1,392 [0,908; 2,134] p=0,1294 | 1,219 [0,943; 1,576] p=0,1311 | 7,9% [-2,3%; 18,1%] p=0,1274 | 1,151 [0,826; 1,604] p=0,4049 |
| Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 82/208 (39,4%) | NA [17,774; NA] | 59/208 (28,4%) | NA [NA; NA] | 1,644 [1,091; 2,477] p=0,0173 | 1,390 [1,057; 1,828] p=0,0185 | 11,1% [2,0%; 20,1%] p=0,0165 | 1,260 [0,902; 1,761] p=0,1761 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | 58/160 (36,3%) | 60,550 [33,018; NA] | 72/161 (44,7%) | 11,368 [7,458; 39,359] | 0,703 [0,449; 1,100] p=0,1227 | 0,811 [0,620; 1,060] p=0,1243 | -8,5% [-19,2%; 2,2%] p=0,1207 | 0,658 [0,464; 0,932] p=0,0186 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 130/336 (38,7%) | 60,550 [37,815; NA] | 123/339 (36,3%) | NA [23,754; NA] | 1,108 [0,811; 1,514] p=0,5186 | 1,066 [0,877; 1,296] p=0,5184 | 2,4% [-4,9%; 9,7%] p=0,5182 | 0,917 [0,716; 1,174] p=0,4902 |
| andere | 10/32 (31,3%) | NA [2,168; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [7,885; NA] | 1,250 [0,415; 3,761] p=0,6935 | 1,172 [0,535; 2,569] p=0,6921 | 4,6% [-18,0%; 27,1%] p=0,6903 | 1,209 [0,476; 3,070] p=0,6894 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 41/101 (40,6%) | 60,550 [7,721; NA] | 33/102 (32,4%) | NA [15,836; NA] | 1,429 [0,805; 2,537] p=0,2237 | 1,255 [0,870; 1,810] p=0,2251 | 8,2% [-5,0%; 21,4%] p=0,2209 | 1,197 [0,756; 1,895] p=0,4439 |
| andere | 99/267 (37,1%) | NA [NA; NA] | 98/267 (36,7%) | NA [15,869; NA] | 1,016 [0,715; 1,444] p=0,9286 | 1,010 [0,809; 1,261] p=0,9285 | 0,4% [-7,8%; 8,6%] p=0,9285 | 0,854 [0,646; 1,130] p=0,2697 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 87/206 (42,2%) | 60,550 [10,185; NA] | 77/227 (33,9%) | NA [33,708; NA] | 1,424 [0,964; 2,103] p=0,0753 | 1,245 [0,978; 1,586] p=0,0756 | 8,3% [-0,8%; 17,4%] p=0,0745 | 1,139 [0,837; 1,548] p=0,4076 |
| ≤60 ml/min | 53/162 (32,7%) | NA [NA; NA] | 54/142 (38,0%) | 16,559 [7,589; NA] | 0,792 [0,494; 1,270] p=0,3341 | 0,860 [0,634; 1,167] p=0,3331 | -5,3% [-16,1%; 5,5%] p=0,3336 | 0,683 [0,467; 1,000] p=0,0497 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 129/335 (38,5%) | NA [60,550; NA] | 122/340 (35,9%) | NA [23,754; NA] | 1,119 [0,819; 1,529] p=0,4808 | 1,073 [0,882; 1,306] p=0,4806 | 2,6% [-4,7%; 9,9%] p=0,4803 | 0,915 [0,714; 1,173] p=0,4833 |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | NA [1,971; NA] | 9/29 (31,0%) | NA [4,698; NA] | 1,222 [0,416; 3,589] p=0,7171 | 1,143 [0,556; 2,351] p=0,7157 | 4,4% [-19,4%; 28,3%] p=0,7142 | 1,194 [0,494; 2,884] p=0,6937 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| I | 45/98 (45,9%) | NA [8,148; NA] | 29/103 (28,2%) | NA [NA; NA] | 2,167 [1,207; 3,889] p=0,0092 | 1,631 [1,120; 2,375] p=0,0108 | 17,8% [4,6%; 30,9%] p=0,0081 | 1,498 [0,939; 2,389] p=0,0900 |
| II | 60/163 (36,8%) | 60,550 [44,879; NA] | 60/156 (38,5%) | 39,359 [10,251; NA] | 0,932 [0,592; 1,466] p=0,7612 | 0,957 [0,721; 1,270] p=0,7608 | -1,7% [-12,3%; 9,0%] p=0,7608 | 0,817 [0,569; 1,172] p=0,2721 |
| III | 35/107 (32,7%) | NA [13,405; NA] | 42/110 (38,2%) | 10,678 [4,928; NA] | 0,787 [0,451; 1,375] p=0,4008 | 0,857 [0,597; 1,229] p=0,4012 | -5,5% [-18,2%; 7,2%] p=0,3987 | 0,695 [0,443; 1,091] p=0,1137 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 86/225 (38,2%) | 60,550 [30,160; NA] | 79/231 (34,2%) | NA [26,809; NA] | 1,190 [0,812; 1,745] p=0,3719 | 1,118 [0,876; 1,427] p=0,3719 | 4,0% [-4,8%; 12,8%] p=0,3711 | 1,009 [0,743; 1,370] p=0,9552 |
| Nicht-IgG | 24/74 (32,4%) | NA [NA; NA] | 32/76 (42,1%) | 10,415 [4,632; NA] | 0,660 [0,339; 1,285] p=0,2223 | 0,770 [0,505; 1,174] p=0,2248 | -9,7% [-25,1%; 5,7%] p=0,2181 | 0,614 [0,361; 1,044] p=0,0718 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 18/48 (37,5%) | NA [4,797; NA] | 20/44 (45,5%) | 10,645 [2,004; NA] | 0,720 [0,313; 1,656] p=0,4414 | 0,825 [0,506; 1,344] p=0,4397 | -8,0% [-28,1%; 12,1%] p=0,4380 | 0,703 [0,371; 1,332] p=0,2794 |
| Standardrisiko | 101/271 (37,3%) | 60,550 [44,879; NA] | 96/279 (34,4%) | NA [23,754; NA] | 1,133 [0,799; 1,605] p=0,4846 | 1,083 [0,866; 1,355] p=0,4844 | 2,9% [-5,2%; 10,9%] p=0,4841 | 0,935 [0,707; 1,238] p=0,6406 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 37/127 (29,1%) | NA [NA; NA] | 44/123 (35,8%) | NA [33,774; NA] | 0,738 [0,434; 1,256] p=0,2631 | 0,814 [0,568; 1,167] p=0,2638 | -6,6% [-18,2%; 4,9%] p=0,2614 | 0,661 [0,426; 1,025] p=0,0642 |
| ECOG-PS 1 | 71/178 (39,9%) | 60,550 [11,170; NA] | 63/187 (33,7%) | NA [16,000; NA] | 1,306 [0,853; 2,001] p=0,2201 | 1,184 [0,904; 1,551] p=0,2204 | 6,2% [-3,7%; 16,1%] p=0,2189 | 1,010 [0,719; 1,419] p=0,9532 |
| ECOG-PS ≥2 | 32/63 (50,8%) | 2,136 [1,938; 8,148] | 24/59 (40,7%) | 10,645 [2,136; NA] | 1,505 [0,735; 3,083] p=0,2645 | 1,249 [0,843; 1,849] p=0,2674 | 10,1% [-7,5%; 27,7%] p=0,2598 | 1,464 [0,861; 2,490] p=0,1593 |
| Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 116/305 (38,0%) | 60,550 [33,281; NA] | 118/307 (38,4%) | 39,359 [11,368; NA] | 0,983 [0,710; 1,362] p=0,9182 | 0,989 [0,809; 1,210] p=0,9182 | -0,4% [-8,1%; 7,3%] p=0,9182 | 0,865 [0,669; 1,119] p=0,2694 |
| Nicht EMA-Population | 24/63 (38,1%) | NA [7,885; NA] | 13/62 (21,0%) | NA [33,774; NA] | 2,320 [1,047; 5,138] p=0,0367 | 1,817 [1,021; 3,234] p=0,0424 | 17,1% [1,4%; 32,8%] p=0,0325 | 1,562 [0,794; 3,071] p=0,1960 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 169/368 (45,9%) | 16,854 [8,444; NA] | 146/369 (39,6%) | 37,782 [8,082; NA] | 1,297 [0,969; 1,736] p=0,0805 | 1,162 [0,982; 1,375] p=0,0809 | 6,4% [-0,8%; 13,6%] p=0,0794 | 1,026 [0,821; 1,282] p=0,8222 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 82/189 (43,4%) | 40,739 [7,491; NA] | 70/195 (35,9%) | NA [16,657; NA] | 1,368 [0,908; 2,063] p=0,1341 | 1,209 [0,943; 1,549] p=0,1349 | 7,5% [-2,3%; 17,2%] p=0,1326 | 1,066 [0,775; 1,467] p=0,6939 |
| weiblich | 87/179 (48,6%) | 16,000 [7,491; NA] | 76/174 (43,7%) | 8,608 [7,425; NA] | 1,219 [0,802; 1,854] p=0,3541 | 1,113 [0,888; 1,395] p=0,3545 | 4,9% [-5,5%; 15,3%] p=0,3528 | 0,975 [0,717; 1,327] p=0,8740 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 95/208 (45,7%) | 21,947 [7,425; NA] | 82/208 (39,4%) | 28,977 [6,702; NA] | 1,292 [0,875; 1,907] p=0,1979 | 1,159 [0,926; 1,450] p=0,1986 | 6,3% [-3,2%; 15,7%] p=0,1964 | 0,978 [0,728; 1,315] p=0,8843 |
| Alter ≥75 Jahre | 74/160 (46,3%) | 15,704 [7,556; NA] | 64/161 (39,8%) | 37,782 [8,608; NA] | 1,304 [0,837; 2,031] p=0,2404 | 1,163 [0,903; 1,499] p=0,2410 | 6,5% [-4,3%; 17,3%] p=0,2386 | 1,086 [0,776; 1,519] p=0,6309 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 157/336 (46,7%) | 16,854 [8,148; NA] | 132/339 (38,9%) | 39,359 [10,119; NA] | 1,375 [1,013; 1,868] p=0,0410 | 1,200 [1,007; 1,430] p=0,0417 | 7,8% [0,3%; 15,2%] p=0,0403 | 1,067 [0,847; 1,346] p=0,5815 |
| andere | 12/32 (37,5%) | NA [4,797; NA] | 14/30 (46,7%) | 7,786 [3,088; NA] | 0,686 [0,249; 1,889] p=0,4684 | 0,804 [0,446; 1,448] p=0,4665 | -9,2% [-33,7%; 15,3%] p=0,4633 | 0,621 [0,287; 1,346] p=0,2275 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 42/101 (41,6%) | 40,739 [5,585; NA] | 39/102 (38,2%) | 10,415 [6,111; NA] | 1,150 [0,655; 2,018] p=0,6270 | 1,088 [0,776; 1,525] p=0,6264 | 3,3% [-10,1%; 16,8%] p=0,6260 | 0,956 [0,618; 1,479] p=0,8387 |
| andere | 127/267 (47,6%) | 16,000 [7,622; NA] | 107/267 (40,1%) | 37,782 [8,082; NA] | 1,356 [0,963; 1,911] p=0,0814 | 1,187 [0,978; 1,440] p=0,0823 | 7,5% [-0,9%; 15,9%] p=0,0802 | 1,049 [0,811; 1,356] p=0,7176 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 98/206 (47,6%) | 10,415 [5,257; NA] | 95/227 (41,9%) | 15,770 [7,425; NA] | 1,261 [0,862; 1,843] p=0,2321 | 1,137 [0,922; 1,402] p=0,2314 | 5,7% [-3,6%; 15,1%] p=0,2310 | 1,026 [0,774; 1,361] p=0,8569 |
| ≤60 ml/min | 71/162 (43,8%) | 23,721 [8,444; NA] | 51/142 (35,9%) | 39,359 [8,641; NA] | 1,392 [0,877; 2,211] p=0,1610 | 1,220 [0,922; 1,615] p=0,1641 | 7,9% [-3,1%; 18,9%] p=0,1580 | 1,044 [0,728; 1,497] p=0,8149 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 155/335 (46,3%) | 21,947 [10,152; NA] | 141/340 (41,5%) | 28,156 [7,556; NA] | 1,215 [0,896; 1,648] p=0,2094 | 1,116 [0,940; 1,324] p=0,2097 | 4,8% [-2,7%; 12,3%] p=0,2086 | 0,956 [0,761; 1,201] p=0,7003 |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9%) | 7,491 [4,665; NA] | 5/29 (17,2%) | NA [NA; NA] | 3,467 [1,045; 11,497] p=0,0386 | 2,432 [0,990; 5,974] p=0,0525 | 24,7% [2,5%; 46,8%] p=0,0289 | 2,908 [1,032; 8,200] p=0,0435 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 51/98 (52,0%) | 16,000 [5,585; NA] | 39/103 (37,9%) | NA [7,819; NA] | 1,781 [1,015; 3,123] p=0,0439 | 1,374 [1,006; 1,878] p=0,0457 | 14,2% [0,6%; 27,8%] p=0,0414 | 1,183 [0,780; 1,796] p=0,4287 |
| II | 72/163 (44,2%) | 22,078 [7,491; NA] | 63/156 (40,4%) | 39,359 [7,425; NA] | 1,168 [0,749; 1,822] p=0,4944 | 1,094 [0,846; 1,415] p=0,4945 | 3,8% [-7,0%; 14,6%] p=0,4933 | 0,993 [0,708; 1,393] p=0,9672 |
| III | 46/107 (43,0%) | 10,645 [5,125; NA] | 44/110 (40,0%) | 7,885 [4,731; NA] | 1,131 [0,659; 1,942] p=0,6556 | 1,075 [0,783; 1,474] p=0,6549 | 3,0% [-10,1%; 16,1%] p=0,6547 | 0,925 [0,611; 1,400] p=0,7113 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| IgG | 106/225 (47,1%) | 16,854 [7,491; NA] | 89/231 (38,5%) | NA [8,641; NA] | 1,421 [0,979; 2,063] p=0,0643 | 1,223 [0,987; 1,514] p=0,0652 | 8,6% [-0,5%; 17,6%] p=0,0631 | 1,147 [0,865; 1,520] p=0,3412 |
| Nicht-IgG | 26/74 (35,1%) | NA [10,251; NA] | 31/76 (40,8%) | 17,216 [4,698; NA] | 0,786 [0,406; 1,523] p=0,4771 | 0,861 [0,571; 1,300] p=0,4771 | -5,7% [-21,2%; 9,8%] p=0,4747 | 0,667 [0,396; 1,125] p=0,1288 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytopogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 23/48 (47,9%) | 21,552 [4,665; NA] | 17/44 (38,6%) | NA [7,556; NA] | 1,461 [0,637; 3,351] p=0,3724 | 1,240 [0,771; 1,994] p=0,3744 | 9,3% [-10,9%; 29,4%] p=0,3671 | 1,266 [0,674; 2,378] p=0,4631 |
| Standardrisiko | 123/271 (45,4%) | 16,854 [8,148; NA] | 114/279 (40,9%) | 28,156 [7,491; NA] | 1,203 [0,858; 1,686] p=0,2842 | 1,111 [0,916; 1,346] p=0,2842 | 4,5% [-3,7%; 12,8%] p=0,2833 | 0,952 [0,738; 1,228] p=0,7046 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 39/127 (30,7%) | NA [NA; NA] | 40/123 (32,5%) | NA [NA; NA] | 0,920 [0,539; 1,568] p=0,7585 | 0,944 [0,656; 1,360] p=0,7581 | -1,8% [-13,3%; 9,7%] p=0,7581 | 0,840 [0,541; 1,307] p=0,4401 |
| ECOG-PS 1 | 91/178 (51,1%) | 10,152 [4,731; 22,078] | 74/187 (39,6%) | 16,657 [5,027; NA] | 1,597 [1,055; 2,419] p=0,0269 | 1,292 [1,028; 1,623] p=0,0277 | 11,6% [1,4%; 21,7%] p=0,0257 | 1,118 [0,822; 1,520] p=0,4765 |
| ECOG-PS ≥2 | 39/63 (61,9%) | 4,698 [1,971; 5,224] | 32/59 (54,2%) | 4,632 [2,004; 7,458] | 1,371 [0,666; 2,822] p=0,3928 | 1,141 [0,842; 1,547] p=0,3940 | 7,7% [-9,8%; 25,1%] p=0,3898 | 1,115 [0,699; 1,781] p=0,6475 |
| Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 139/305 (45,6%) | 16,854 [8,444; NA] | 130/307 (42,3%) | 16,657 [7,491; NA] | 1,140 [0,828; 1,569] p=0,4214 | 1,076 [0,900; 1,287] p=0,4214 | 3,2% [-4,6%; 11,1%] p=0,4208 | 0,966 [0,760; 1,227] p=0,7759 |
| Nicht EMA-Population | 30/63 (47,6%) | 10,645 [4,632; NA] | 16/62 (25,8%) | NA [28,156; NA] | 2,614 [1,230; 5,554] p=0,0118 | 1,845 [1,125; 3,028] p=0,0153 | 21,8% [5,4%; 38,3%] p=0,0094 | 1,491 [0,812; 2,735] p=0,1973 |

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

Anhang 4-J Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 182/368 (49,5%) | 26,776 [17,511; 39,786] | 167/369 (45,3%) | 21,257 [11,368; 28,682] | 1,188 [0,886; 1,593] p=0,2498 | 1,093 [0,940; 1,270] p=0,2490 | 4,2% [-2,9%; 11,3%] p=0,2484 | 0,874 [0,706; 1,081] p=0,2130 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 100/189 (52,9%) | 22,472 [10,251; 33,150] | 92/195 (47,2%) | 17,018 [10,185; 28,682] | 1,258 [0,843; 1,878] p=0,2621 | 1,121 [0,918; 1,370] p=0,2621 | 5,7% [-4,3%; 15,7%] p=0,2607 | 0,884 [0,665; 1,174] p=0,3942 |
| weiblich | 82/179 (45,8%) | 39,425 [16,230; NA] | 75/174 (43,1%) | 22,538 [10,776; 48,657] | 1,116 [0,733; 1,698] p=0,6094 | 1,063 [0,841; 1,342] p=0,6092 | 2,7% [-7,7%; 13,1%] p=0,6088 | 0,819 [0,598; 1,122] p=0,2131 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 97/208 (46,6%) | 38,505 [21,520; NA] | 90/208 (43,3%) | 26,809 [10,875; 44,485] | 1,146 [0,778; 1,686] p=0,4908 | 1,078 [0,871; 1,334] p=0,4906 | 3,4% [-6,2%; 12,9%] p=0,4900 | 0,809 [0,606; 1,079] p=0,1485 |
| Alter \geq 75 Jahre | 85/160 (53,1%) | 17,413 [10,185; 29,306] | 77/161 (47,8%) | 16,624 [10,218; 24,312] | 1,236 [0,798; 1,916] p=0,3432 | 1,111 [0,894; 1,380] p=0,3432 | 5,3% [-5,6%; 16,2%] p=0,3417 | 0,899 [0,660; 1,226] p=0,5013 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 171/336 (50,9%) | 26,743 [17,051; 39,786] | 154/339 (45,4%) | 21,257 [11,368; 28,682] | 1,245 [0,920; 1,685] p=0,1557 | 1,120 [0,958; 1,311] p=0,1561 | 5,5% [-2,1%; 13,0%] p=0,1547 | 0,872 [0,701; 1,086] p=0,2215 |
| andere | 11/32 (34,4%) | NA [15,869; NA] | 13/30 (43,3%) | 17,018 [3,285; NA] | 0,685 [0,245; 1,912] p=0,4729 | 0,793 [0,423; 1,489] p=0,4711 | -9,0% [-33,1%; 15,2%] p=0,4680 | 0,577 [0,258; 1,294] p=0,1821 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 55/101 (54,5%) | 11,039 [7,458; 22,472] | 48/102 (47,1%) | 10,678 [7,721; 26,809] | 1,345 [0,775; 2,336] p=0,2931 | 1,157 [0,881; 1,519] p=0,2935 | 7,4% [-6,3%; 21,1%] p=0,2906 | 0,892 [0,604; 1,317] p=0,5643 |
| andere | 127/267 (47,6%) | 38,242 [21,585; 51,581] | 119/267 (44,6%) | 21,618 [15,869; 38,998] | 1,128 [0,803; 1,586] p=0,4878 | 1,067 [0,888; 1,282] p=0,4876 | 3,0% [-5,5%; 11,4%] p=0,4871 | 0,830 [0,645; 1,067] p=0,1453 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 92/206 (44,7%) | 34,990 [22,472; NA] | 104/227 (45,8%) | 21,224 [10,316; 35,877] | 0,954 [0,653; 1,394] p=0,8097 | 0,975 [0,792; 1,200] p=0,8096 | -1,2% [-10,5%; 8,2%] p=0,8094 | 0,736 [0,555; 0,975] p=0,0329 |
| ≤60 ml/min | 90/162 (55,6%) | 16,033 [7,655; 26,743] | 63/142 (44,4%) | 21,257 [10,612; 26,021] | 1,567 [0,996; 2,467] p=0,0520 | 1,252 [0,995; 1,576] p=0,0553 | 11,2% [-0,0%; 22,4%] p=0,0501 | 0,999 [0,723; 1,380] p=0,9943 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 165/335 (49,3%) | 27,663 [21,388; 44,156] | 153/340 (45,0%) | 21,257 [11,368; 30,094] | 1,186 [0,877; 1,605] p=0,2687 | 1,095 [0,933; 1,285] p=0,2688 | 4,3% [-3,3%; 11,8%] p=0,2679 | 0,822 [0,659; 1,026] p=0,0833 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 16/31 (51,6%) | 10,185 [3,055; 21,684] | 14/29 (48,3%) | 9,955 [2,103; NA] | 1,143 [0,415; 3,148] p=0,7978 | 1,069 [0,643; 1,777] p=0,7965 | 3,3% [-22,0%; 28,6%] p=0,7960 | 1,114 [0,543; 2,286] p=0,7686 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 57/98 (58,2%) | 16,000 [7,524; 39,819] | 57/103 (55,3%) | 11,368 [7,458; 21,322] | 1,122 [0,642; 1,961] p=0,6871 | 1,051 [0,826; 1,338] p=0,6862 | 2,8% [-10,9%; 16,5%] p=0,6862 | 0,831 [0,575; 1,200] p=0,3231 |
| II | 80/163 (49,1%) | 32,197 [21,257; 52,041] | 73/156 (46,8%) | 24,772 [10,218; 39,622] | 1,096 [0,706; 1,701] p=0,6835 | 1,049 [0,834; 1,319] p=0,6833 | 2,3% [-8,7%; 13,2%] p=0,6829 | 0,778 [0,565; 1,072] p=0,1247 |
| III | 45/107 (42,1%) | 21,520 [15,934; 51,581] | 37/110 (33,6%) | 22,538 [10,776; NA] | 1,432 [0,825; 2,485] p=0,2020 | 1,250 [0,886; 1,764] p=0,2031 | 8,4% [-4,4%; 21,3%] p=0,1995 | 1,016 [0,657; 1,572] p=0,9418 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 101/225 (44,9%) | 27,565 [17,413; NA] | 109/231 (47,2%) | 21,224 [10,776; 28,682] | 0,912 [0,631; 1,318] p=0,6231 | 0,951 [0,780; 1,161] p=0,6229 | -2,3% [-11,4%; 6,9%] p=0,6226 | 0,764 [0,583; 1,003] p=0,0522 |
| Nicht-IgG | 39/74 (52,7%) | 32,197 [10,185; 55,359] | 35/76 (46,1%) | 15,704 [5,027; 35,877] | 1,305 [0,687; 2,480] p=0,4169 | 1,144 [0,827; 1,584] p=0,4163 | 6,7% [-9,3%; 22,6%] p=0,4143 | 0,665 [0,414; 1,068] p=0,0911 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 25/48 (52,1%) | 15,869 [7,524; 29,306] | 23/44 (52,3%) | 5,585 [2,004; 21,257] | 0,992 [0,438; 2,251] p=0,9856 | 0,996 [0,674; 1,474] p=0,9855 | -0,2% [-20,6%; 20,2%] p=0,9855 | 0,709 [0,402; 1,253] p=0,2372 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Standardrisiko | 141/271 (52,0%) | 26,743 [17,051; 39,425] | 123/279 (44,1%) | 24,312 [16,624; 33,840] | 1,376 [0,983; 1,924] p=0,0625 | 1,180 [0,991; 1,406] p=0,0631 | 7,9% [-0,4%; 16,3%] p=0,0615 | 0,943 [0,739; 1,202] p=0,6347 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 83/127 (65,4%) | 10,185 [7,458; 21,520] | 75/123 (61,0%) | 10,415 [5,848; 24,772] | 1,207 [0,722; 2,020] p=0,4738 | 1,072 [0,887; 1,296] p=0,4739 | 4,4% [-7,6%; 16,3%] p=0,4726 | 0,916 [0,670; 1,253] p=0,5819 |
| ECOG-PS 1 | 80/178 (44,9%) | 34,990 [21,914; NA] | 74/187 (39,6%) | 22,177 [10,678; 38,998] | 1,247 [0,822; 1,890] p=0,2996 | 1,136 [0,893; 1,444] p=0,2994 | 5,4% [-4,8%; 15,5%] p=0,2984 | 0,794 [0,577; 1,091] p=0,1540 |
| ECOG-PS ≥2 | 19/63 (30,2%) | NA [21,684; NA] | 18/59 (30,5%) | 48,789 [11,368; NA] | 0,984 [0,454; 2,129] p=0,9666 | 0,989 [0,577; 1,693] p=0,9665 | -0,3% [-16,7%; 16,0%] p=0,9665 | 0,815 [0,425; 1,562] p=0,5382 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 150/305 (49,2%) | 22,472 [17,051; 39,819] | 141/307 (45,9%) | 21,257 [10,875; 27,663] | 1,139 [0,829; 1,565] p=0,4209 | 1,071 [0,907; 1,265] p=0,4208 | 3,3% [-4,7%; 11,2%] p=0,4203 | 0,859 [0,681; 1,082] p=0,1961 |
| Nicht EMA-Population | 32/63 (50,8%) | 38,505 [8,805; NA] | 26/62 (41,9%) | 35,877 [4,928; NA] | 1,429 [0,706; 2,896] p=0,3227 | 1,211 [0,828; 1,772] p=0,3237 | 8,9% [-8,6%; 26,3%] p=0,3188 | 0,795 [0,472; 1,337] p=0,3864 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 162/368 (44,0%) | 45,470 [27,762; NA] | 165/369 (44,7%) | 21,520 [12,747; 33,511] | 0,970 [0,725; 1,297] p=0,8355 | 0,983 [0,837; 1,155] p=0,8356 | -0,8% [-7,9%; 6,4%] p=0,8356 | 0,773 [0,621; 0,963] p=0,0217 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 90/189 (47,6%) | 32,723 [18,168; 50,661] | 88/195 (45,1%) | 17,018 [8,608; 27,762] | 1,105 [0,740; 1,651] p=0,6250 | 1,055 [0,851; 1,309] p=0,6246 | 2,5% [-7,5%; 12,5%] p=0,6245 | 0,788 [0,586; 1,059] 0,1135 |
| weiblich | 72/179 (40,2%) | 65,840 [32,329; NA] | 77/174 (44,3%) | 24,312 [15,934; 39,622] | 0,848 [0,555; 1,294] p=0,4441 | 0,909 [0,712; 1,161] p=0,4438 | -4,0% [-14,3%; 6,3%] p=0,4432 | 0,732 [0,529; 1,012] 0,0592 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 83/208 (39,9%) | NA [33,281; NA] | 87/208 (41,8%) | 22,407 [15,803; 47,934] | 0,923 [0,625; 1,365] p=0,6903 | 0,954 [0,757; 1,202] p=0,6900 | -1,9% [-11,4%; 7,5%] p=0,6899 | 0,704 [0,520; 0,953] 0,0232 |
| Alter ≥75 Jahre | 79/160 (49,4%) | 27,006 [9,889; 50,661] | 78/161 (48,4%) | 16,657 [7,491; 33,511] | 1,038 [0,670; 1,608] p=0,8682 | 1,019 [0,815; 1,275] p=0,8679 | 0,9% [-10,0%; 11,9%] p=0,8679 | 0,843 [0,615; 1,155] 0,2880 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 150/336 (44,6%) | 38,242 [21,651; NA] | 153/339 (45,1%) | 21,290 [11,499; 33,511] | 0,980 [0,724; 1,328] p=0,8983 | 0,989 [0,837; 1,169] p=0,8982 | -0,5% [-8,0%; 7,0%] p=0,8982 | 0,772 [0,615; 0,968] 0,0251 |
| andere | 12/32 (37,5%) | 51,713 [15,671; NA] | 12/30 (40,0%) | 22,407 [4,731; NA] | 0,900 [0,324; 2,502] p=0,8412 | 0,938 [0,501; 1,754] p=0,8399 | -2,5% [-26,8%; 21,8%] p=0,8400 | 0,656 [0,292; 1,472] 0,3064 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 51/101 (50,5%) | 29,010 [7,491; 45,832] | 36/102 (35,3%) | 47,934 [10,349; NA] | 1,870 [1,065; 3,284] p=0,0290 | 1,431 [1,033; 1,982] p=0,0313 | 15,2% [1,7%; 28,7%] p=0,0268 | 1,210 [0,788; 1,860] 0,3836 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 111/267 (41,6%) | 53,158 [32,296; NA] | 129/267 (48,3%) | 18,497 [10,776; 27,006] | 0,761 [0,541; 1,071] p=0,1177 | 0,860 [0,712; 1,039] p=0,1186 | -6,7% [-15,2%; 1,7%] p=0,1165 | 0,647 [0,501; 0,836] 0,0009 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 82/206 (39,8%) | 65,840 [37,848; NA] | 101/227 (44,5%) | 22,209 [15,803; 36,370] | 0,825 [0,563; 1,209] p=0,3246 | 0,895 [0,716; 1,117] p=0,3258 | -4,7% [-14,0%; 4,6%] p=0,3232 | 0,682 [0,508; 0,916] 0,0110 |
| ≤60 ml/min | 80/162 (49,4%) | 21,651 [10,349; 50,661] | 64/142 (45,1%) | 17,971 [5,552; 33,807] | 1,189 [0,757; 1,868] p=0,4532 | 1,096 [0,862; 1,392] p=0,4543 | 4,3% [-6,9%; 15,5%] p=0,4519 | 0,849 [0,611; 1,182] 0,3327 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 147/335 (43,9%) | 46,062 [29,010; NA] | 151/340 (44,4%) | 21,290 [12,747; 33,708] | 0,979 [0,722; 1,326] p=0,8896 | 0,988 [0,834; 1,171] p=0,8895 | -0,5% [-8,0%; 7,0%] p=0,8895 | 0,744 [0,592; 0,936] 0,0115 |
| beeinträchtigt | 14/31 (45,2%) | 18,168 [4,632; NA] | 14/29 (48,3%) | 22,965 [1,971; NA] | 0,882 [0,320; 2,435] p=0,8106 | 0,935 [0,545; 1,606] p=0,8090 | -3,1% [-28,4%; 22,1%] p=0,8090 | 0,945 [0,450; 1,986] 0,8818 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 43/98 (43,9%) | NA [33,281; NA] | 49/103 (47,6%) | 27,006 [11,499; 50,103] | 0,862 [0,494; 1,502] p=0,6001 | 0,922 [0,682; 1,248] p=0,5998 | -3,7% [-17,5%; 10,1%] p=0,5988 | 0,687 [0,456; 1,036] 0,0730 |
| II | 79/163 (48,5%) | 30,160 [10,251; 65,840] | 70/156 (44,9%) | 21,520 [10,218; 37,979] | 1,155 [0,744; 1,795] p=0,5207 | 1,080 [0,854; 1,366] p=0,5207 | 3,6% [-7,3%; 14,5%] p=0,5198 | 0,881 [0,636; 1,220] 0,4441 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| III | 40/107 (37,4%) | 46,324 [18,168; NA] | 46/110 (41,8%) | 10,875 [4,797; 55,458] | 0,831 [0,482; 1,432] p=0,5053 | 0,894 [0,643; 1,243] p=0,5051 | -4,4% [-17,4%; 8,6%] p=0,5037 | 0,678 [0,442; 1,039] 0,0742 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 101/225 (44,9%) | 38,242 [15,737; 65,840] | 106/231 (45,9%) | 18,497 [10,875; 33,511] | 0,961 [0,664; 1,389] p=0,8306 | 0,978 [0,800; 1,197] p=0,8305 | -1,0% [-10,1%; 8,1%] p=0,8304 | 0,783 [0,596; 1,030] 0,0809 |
| Nicht-IgG | 32/74 (43,2%) | 46,324 [21,191; NA] | 32/76 (42,1%) | 21,257 [8,608; 54,308] | 1,048 [0,548; 2,001] p=0,8883 | 1,027 [0,709; 1,488] p=0,8880 | 1,1% [-14,7%; 17,0%] p=0,8880 | 0,702 [0,424; 1,162] 0,1687 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 18/48 (37,5%) | 38,242 [9,889; NA] | 21/44 (47,7%) | 7,491 [4,665; 37,979] | 0,657 [0,286; 1,509] p=0,3240 | 0,786 [0,487; 1,268] p=0,3233 | -10,2% [-30,4%; 9,9%] p=0,3194 | 0,514 [0,265; 0,995] 0,0483 |
| Standardrisiko | 127/271 (46,9%) | 35,285 [16,690; 53,158] | 125/279 (44,8%) | 21,520 [11,499; 33,511] | 1,087 [0,777; 1,520] p=0,6281 | 1,046 [0,872; 1,254] p=0,6277 | 2,1% [-6,3%; 10,4%] p=0,6277 | 0,828 [0,646; 1,062] 0,1374 |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 77/127 (60,6%) | 15,704 [7,491; 32,723] | 67/123 (54,5%) | 17,018 [7,392; 33,511] | 1,287 [0,779; 2,128] p=0,3256 | 1,113 [0,899; 1,378] p=0,3263 | 6,2% [-6,1%; 18,4%] p=0,3238 | 0,955 [0,688; 1,327] 0,7842 |
| ECOG-PS 1 | 71/178 (39,9%) | 65,840 [29,010; 65,840] | 77/187 (41,2%) | 21,257 [10,349; 34,990] | 0,948 [0,624; 1,440] p=0,8023 | 0,969 [0,755; 1,242] p=0,8021 | -1,3% [-11,4%; 8,8%] p=0,8020 | 0,706 [0,510; 0,978] 0,0362 |
| ECOG-PS ≥2 | 14/63 (22,2%) | NA [NA; NA] | 21/59 (35,6%) | 54,308 [10,776; NA] | 0,517 [0,233; 1,148] p=0,1042 | 0,624 [0,351; 1,110] p=0,1087 | -13,4% [-29,3%; 2,6%] p=0,1005 | 0,455 [0,228; 0,906] 0,0251 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 134/305 (43,9%) | 38,242 [21,520; NA] | 136/307 (44,3%) | 21,290 [12,747; 34,990] | 0,985 [0,716; 1,356] p=0,9276 | 0,992 [0,830; 1,185] p=0,9275 | -0,4% [-8,2%; 7,5%] p=0,9275 | 0,794 [0,624; 1,010] p=0,0601 |
| Nicht EMA-Population | 28/63 (44,4%) | 51,713 [15,671; NA] | 29/62 (46,8%) | 21,520 [7,228; 37,979] | 0,910 [0,450; 1,841] p=0,7945 | 0,950 [0,648; 1,394] p=0,7938 | -2,3% [-19,8%; 15,1%] p=0,7937 | 0,627 [0,371; 1,058] p=0,0803 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 209/368 (56,8%) | 10,218 [7,326; 18,168] | 193/369 (52,3%) | 10,185 [6,801; 15,704] | 1,199 [0,895; 1,606] p=0,2232 | 1,085 [0,952; 1,237] p=0,2234 | 4,4% [-2,7%; 11,6%] p=0,2224 | 0,920 [0,755; 1,122] p=0,4107 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 112/189 (59,3%) | 10,316 [7,326; 18,168] | 104/195 (53,3%) | 8,148 [4,764; 12,747] | 1,273 [0,850; 1,907] p=0,2425 | 1,111 [0,931; 1,326] p=0,2424 | 5,9% [-4,0%; 15,8%] p=0,2409 | 0,902 [0,690; 1,179] p=0,4502 |
| weiblich | 97/179 (54,2%) | 8,345 [4,731; 32,296] | 89/174 (51,1%) | 10,645 [4,862; 22,899] | 1,130 [0,744; 1,716] p=0,5678 | 1,059 [0,869; 1,291] p=0,5677 | 3,0% [-7,4%; 13,5%] p=0,5671 | 0,922 [0,691; 1,231] p=0,5837 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 113/208 (54,3%) | 16,263 [7,622; 32,296] | 106/208 (51,0%) | 10,415 [7,524; 17,117] | 1,145 [0,779; 1,682] p=0,4924 | 1,066 [0,888; 1,279] p=0,4922 | 3,4% [-6,2%; 13,0%] p=0,4916 | 0,836 [0,640; 1,092] p=0,1888 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter \geq 75 Jahre | 96/160 (60,0%) | 4,830 [2,431; 10,349] | 87/161 (54,0%) | 4,862 [4,632; 18,497] | 1,276 [0,819; 1,987] p=0,2814 | 1,110 [0,918; 1,343] p=0,2816 | 6,0% [-4,8%; 16,8%] p=0,2797 | 1,018 [0,762; 1,361] p=0,9030 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 194/336 (57,7%) | 10,086 [4,862; 18,168] | 180/339 (53,1%) | 10,185 [4,928; 15,704] | 1,207 [0,891; 1,635] p=0,2255 | 1,087 [0,950; 1,245] p=0,2257 | 4,6% [-2,9%; 12,1%] p=0,2247 | 0,913 [0,745; 1,119] p=0,3802 |
| andere | 15/32 (46,9%) | 13,175 [4,731; NA] | 13/30 (43,3%) | 10,152 [1,971; NA] | 1,154 [0,424; 3,142] p=0,7812 | 1,082 [0,624; 1,877] p=0,7799 | 3,5% [-21,2%; 28,3%] p=0,7793 | 0,870 [0,413; 1,833] p=0,7146 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 63/101 (62,4%) | 4,830 [4,665; 11,039] | 46/102 (45,1%) | 10,448 [7,425; 27,663] | 2,018 [1,152; 3,535] p=0,0138 | 1,383 [1,064; 1,798] p=0,0154 | 17,3% [3,8%; 30,8%] p=0,0122 | 1,373 [0,937; 2,010] p=0,1035 |
| andere | 146/267 (54,7%) | 15,737 [7,622; 27,433] | 147/267 (55,1%) | 7,754 [4,698; 14,324] | 0,985 [0,700; 1,385] p=0,9308 | 0,993 [0,852; 1,158] p=0,9307 | -0,4% [-8,8%; 8,1%] p=0,9307 | 0,788 [0,626; 0,992] p=0,0423 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 108/206 (52,4%) | 18,563 [7,622; 32,723] | 118/227 (52,0%) | 10,185 [4,928; 17,117] | 1,018 [0,698; 1,485] p=0,9264 | 1,009 [0,842; 1,208] p=0,9263 | 0,4% [-9,0%; 9,9%] p=0,9263 | 0,821 [0,632; 1,067] p=0,1396 |
| \leq 60 ml/min | 101/162 (62,3%) | 7,392 [4,632; 10,415] | 75/142 (52,8%) | 7,754 [4,830; 17,971] | 1,479 [0,936; 2,338] p=0,0937 | 1,180 [0,970; 1,436] p=0,0975 | 9,5% [-1,6%; 20,6%] p=0,0923 | 1,025 [0,760; 1,382] p=0,8740 |
| Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | 193/335 (57,6%) | 10,152 [7,326; 18,563] | 172/340 (50,6%) | 10,415 [7,425; 16,526] | 1,328 [0,980; 1,798] p=0,0673 | 1,139 [0,991; 1,309] p=0,0678 | 7,0% [-0,5%; 14,5%] p=0,0664 | 0,956 [0,778; 1,175] p=0,6683 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 13,175 [4,632; NA] | 21/29 (72,4%) | 4,698 [1,938; 9,955] | 0,357 [0,122; 1,048] p=0,0598 | 0,668 [0,436; 1,024] p=0,0645 | -24,0% [-48,0%; -0,1%] p=0,0494 | 0,515 [0,264; 1,004] p=0,0513 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 62/98 (63,3%) | 10,086 [4,764; 23,786] | 61/103 (59,2%) | 6,801 [4,665; 10,973] | 1,186 [0,672; 2,093] p=0,5577 | 1,068 [0,857; 1,331] p=0,5566 | 4,0% [-9,4%; 17,5%] p=0,5561 | 0,848 [0,595; 1,208] p=0,3611 |
| II | 96/163 (58,9%) | 7,491 [4,731; 18,563] | 85/156 (54,5%) | 10,415 [4,862; 22,111] | 1,197 [0,768; 1,865] p=0,4277 | 1,081 [0,892; 1,310] p=0,4280 | 4,4% [-6,5%; 15,3%] p=0,4266 | 0,937 [0,699; 1,256] p=0,6636 |
| III | 51/107 (47,7%) | 21,520 [4,764; 39,885] | 47/110 (42,7%) | 10,645 [4,895; 32,263] | 1,221 [0,715; 2,085] p=0,4661 | 1,116 [0,832; 1,496] p=0,4656 | 4,9% [-8,3%; 18,2%] p=0,4646 | 0,939 [0,630; 1,398] p=0,7551 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 121/225 (53,8%) | 15,737 [4,862; 29,010] | 122/231 (52,8%) | 10,185 [4,895; 15,934] | 1,039 [0,719; 1,502] p=0,8368 | 1,018 [0,857; 1,209] p=0,8366 | 1,0% [-8,2%; 10,1%] p=0,8366 | 0,855 [0,665; 1,100] p=0,2233 |
| Nicht-IgG | 43/74 (58,1%) | 7,491 [4,698; 32,723] | 42/76 (55,3%) | 7,556 [2,103; 10,645] | 1,123 [0,588; 2,143] p=0,7261 | 1,051 [0,795; 1,391] p=0,7252 | 2,8% [-13,0%; 18,7%] p=0,7250 | 0,806 [0,524; 1,239] p=0,3249 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 27/48 (56,3%) | 4,797 [2,070; 43,926] | 22/44 (50,0%) | 4,632 [1,971; NA] | 1,286 [0,566; 2,923] p=0,5506 | 1,125 [0,764; 1,656] p=0,5505 | 6,3% [-14,1%; 26,6%] p=0,5477 | 0,876 [0,494; 1,556] p=0,6522 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Standardrisiko | 160/271 (59,0%) | 9,331 [4,830; 16,263] | 150/279 (53,8%) | 10,185 [7,425; 15,737] | 1,240 [0,884; 1,738] p=0,2126 | 1,098 [0,948; 1,272] p=0,2126 | 5,3% [-3,0%; 13,6%] p=0,2114 | 0,924 [0,739; 1,156] p=0,4905 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 96/127 (75,6%) | 5,158 [4,698; 10,218] | 80/123 (65,0%) | 7,425 [4,698; 10,645] | 1,665 [0,961; 2,882] p=0,0683 | 1,162 [0,987; 1,368] p=0,0706 | 10,5% [-0,7%; 21,8%] p=0,0663 | 1,049 [0,779; 1,412] p=0,7527 |
| ECOG-PS 1 | 96/178 (53,9%) | 10,349 [4,797; 29,010] | 85/187 (45,5%) | 10,185 [7,392; 22,965] | 1,405 [0,931; 2,121] p=0,1059 | 1,187 [0,964; 1,460] p=0,1063 | 8,5% [-1,7%; 18,7%] p=0,1041 | 0,959 [0,715; 1,285] p=0,7768 |
| ECOG-PS ≥2 | 17/63 (27,0%) | NA [44,189; NA] | 28/59 (47,5%) | 21,322 [2,136; 56,805] | 0,409 [0,192; 0,871] p=0,0197 | 0,569 [0,349; 0,925] p=0,0230 | -20,5% [-37,3%; -3,7%] p=0,0170 | 0,468 [0,256; 0,858] p=0,0141 |
| Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 176/305 (57,7%) | 7,491 [4,764; 15,737] | 157/307 (51,1%) | 10,415 [5,191; 17,051] | 1,304 [0,948; 1,793] p=0,1033 | 1,128 [0,976; 1,305] p=0,1039 | 6,6% [-1,3%; 14,4%] p=0,1022 | 1,001 [0,807; 1,242] p=0,9896 |
| Nicht EMA-Population | 33/63 (52,4%) | 39,885 [7,622; NA] | 36/62 (58,1%) | 8,476 [4,698; 15,737] | 0,794 [0,392; 1,610] p=0,5246 | 0,902 [0,657; 1,238] p=0,5235 | -5,7% [-23,1%; 11,7%] p=0,5222 | 0,556 [0,344; 0,897] p=0,0162 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 156/368 (42,4%) | 46,094 [32,591; NA] | 144/369 (39,0%) | 32,230 [16,526; 45,602] | 1,152 [0,856; 1,550] p=0,3496 | 1,086 [0,913; 1,291] p=0,3509 | 3,3% [-3,7%; 10,4%] p=0,3501 | 0,843 [0,670; 1,061] p=0,1462 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 79/189 (41,8%) | 52,008 [24,345; NA] | 82/195 (42,1%) | 17,117 [10,185; 35,943] | 0,990 [0,660; 1,485] p=0,9601 | 0,994 [0,785; 1,258] p=0,9600 | -0,3% [-10,1%; 9,6%] p=0,9600 | 0,727 [0,532; 0,994] 0,0456 |
| weiblich | 77/179 (43,0%) | 45,832 [28,747; NA] | 62/174 (35,6%) | 39,622 [22,965; NA] | 1,364 [0,888; 2,094] p=0,1563 | 1,207 [0,930; 1,568] p=0,1578 | 7,4% [-2,8%; 17,5%] p=0,1543 | 0,961 [0,687; 1,345] 0,8167 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 96/208 (46,2%) | 43,335 [22,209; 57,758] | 70/208 (33,7%) | 39,622 [21,881; NA] | 1,690 [1,137; 2,511] p=0,0093 | 1,371 [1,078; 1,745] p=0,0101 | 12,5% [3,2%; 21,8%] p=0,0087 | 1,114 [0,817; 1,518] 0,4951 |
| Alter ≥75 Jahre | 60/160 (37,5%) | NA [32,197; NA] | 74/161 (46,0%) | 15,869 [7,754; 33,873] | 0,705 [0,452; 1,101] p=0,1248 | 0,816 [0,629; 1,059] p=0,1263 | -8,5% [-19,2%; 2,3%] p=0,1228 | 0,573 [0,406; 0,810] 0,0016 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 144/336 (42,9%) | 45,109 [32,460; NA] | 133/339 (39,2%) | 32,230 [17,117; 40,509] | 1,162 [0,855; 1,579] p=0,3389 | 1,092 [0,911; 1,309] p=0,3389 | 3,6% [-3,8%; 11,0%] p=0,3382 | 0,833 [0,657; 1,057] 0,1326 |
| andere | 12/32 (37,5%) | 45,832 [10,316; NA] | 11/30 (36,7%) | NA [4,797; NA] | 1,036 [0,370; 2,907] p=0,9463 | 1,023 [0,534; 1,957] p=0,9459 | 0,8% [-23,2%; 24,9%] p=0,9459 | 0,846 [0,370; 1,936] 0,6928 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 31/101 (30,7%) | NA [46,094; NA] | 37/102 (36,3%) | 32,230 [10,645; NA] | 0,778 [0,434; 1,396] p=0,4007 | 0,846 [0,573; 1,250] p=0,4010 | -5,6% [-18,5%; 7,4%] p=0,3986 | 0,612 [0,378; 0,992] 0,0461 |
| andere | 125/267 (46,8%) | 37,815 [24,246; 57,101] | 107/267 (40,1%) | 32,657 [15,869; 49,577] | 1,316 [0,934; 1,855] p=0,1164 | 1,168 [0,962; 1,419] p=0,1173 | 6,7% [-1,6%; 15,1%] p=0,1152 | 0,915 [0,706; 1,187] 0,5041 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 87/206 (42,2%) | 46,094 [28,747; NA] | 88/227 (38,8%) | 33,478 [21,224; NA] | 1,155 [0,786; 1,696] p=0,4634 | 1,089 [0,867; 1,369] p=0,4627 | 3,5% [-5,8%; 12,7%] p=0,4629 | 0,855 [0,634; 1,153] 0,3038 |
| ≤60 ml/min | 69/162 (42,6%) | 45,832 [22,209; NA] | 56/142 (39,4%) | 21,947 [9,955; NA] | 1,139 [0,720; 1,802] p=0,5775 | 1,080 [0,824; 1,416] p=0,5778 | 3,2% [-7,9%; 14,2%] p=0,5764 | 0,791 [0,554; 1,128] 0,1955 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 145/335 (43,3%) | 46,094 [32,591; NA] | 127/340 (37,4%) | 33,873 [21,322; NA] | 1,280 [0,940; 1,742] p=0,1165 | 1,159 [0,964; 1,393] p=0,1171 | 5,9% [-1,5%; 13,3%] p=0,1157 | 0,878 [0,691; 1,116] 0,2877 |
| beeinträchtigt | 10/31 (32,3%) | NA [10,316; NA] | 17/29 (58,6%) | 10,086 [7,425; 28,583] | 0,336 [0,117; 0,965] p=0,0419 | 0,550 [0,304; 0,997] p=0,0490 | -26,4% [-50,7%; -2,0%] p=0,0337 | 0,491 [0,224; 1,078] 0,0763 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 52/98 (53,1%) | 32,591 [17,051; NA] | 45/103 (43,7%) | 32,230 [10,185; NA] | 1,457 [0,836; 2,540] p=0,1849 | 1,215 [0,911; 1,619] p=0,1854 | 9,4% [-4,4%; 23,1%] p=0,1819 | 0,939 [0,629; 1,401] 0,7580 |
| II | 68/163 (41,7%) | 49,281 [32,197; NA] | 65/156 (41,7%) | 22,177 [10,842; 45,602] | 1,002 [0,642; 1,564] p=0,9926 | 1,001 [0,772; 1,298] p=0,9926 | 0,1% [-10,8%; 10,9%] p=0,9926 | 0,757 [0,537; 1,067] 0,1121 |
| III | 36/107 (33,6%) | 57,101 [23,984; NA] | 34/110 (30,9%) | 49,577 [10,776; NA] | 1,133 [0,641; 2,003] p=0,6672 | 1,089 [0,740; 1,601] p=0,6666 | 2,7% [-9,7%; 15,2%] p=0,6664 | 0,861 [0,537; 1,381] 0,5347 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 90/225 (40,0%) | 52,008 [37,815; NA] | 93/231 (40,3%) | 32,230 [15,869; NA] | 0,989 [0,680; 1,439] p=0,9549 | 0,994 [0,794; 1,243] p=0,9549 | -0,3% [-9,3%; 8,7%] p=0,9549 | 0,779 [0,582; 1,042] 0,0929 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht-IgG | 34/74 (45,9%) | 33,544 [16,394; NA] | 26/76 (34,2%) | 26,776 [10,316; NA] | 1,635 [0,846; 3,158] p=0,1438 | 1,343 [0,902; 1,999] p=0,1462 | 11,7% [-3,8%; 27,3%] p=0,1398 | 0,979 [0,583; 1,645]0,9375 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 17/48 (35,4%) | NA [4,731; NA] | 21/44 (47,7%) | 10,185 [6,735; 49,577] | 0,601 [0,260; 1,386] p=0,2335 | 0,742 [0,454; 1,213] p=0,2342 | -12,3% [-32,3%; 7,7%] p=0,2282 | 0,667 [0,349; 1,275]0,2209 |
| Standardrisiko | 116/271 (42,8%) | 45,832 [32,296; NA] | 106/279 (38,0%) | 32,657 [17,117; NA] | 1,221 [0,868; 1,718] p=0,2506 | 1,127 [0,919; 1,381] p=0,2508 | 4,8% [-3,4%; 13,0%] p=0,2498 | 0,849 [0,651; 1,107]0,2275 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 66/127 (52,0%) | 35,450 [17,117; NA] | 53/123 (43,1%) | 33,873 [15,934; NA] | 1,429 [0,868; 2,353] p=0,1608 | 1,206 [0,927; 1,569] p=0,1627 | 8,9% [-3,5%; 21,2%] p=0,1582 | 1,021 [0,710; 1,469]0,9098 |
| ECOG-PS 1 | 69/178 (38,8%) | 57,101 [33,544; NA] | 72/187 (38,5%) | 22,177 [10,283; 39,622] | 1,011 [0,663; 1,541] p=0,9592 | 1,007 [0,777; 1,304] p=0,9591 | 0,3% [-9,7%; 10,3%] p=0,9591 | 0,676 [0,483; 0,944]0,0217 |
| ECOG-PS ≥2 | 21/63 (33,3%) | NA [17,051; NA] | 19/59 (32,2%) | NA [9,955; NA] | 1,053 [0,494; 2,243] p=0,8947 | 1,035 [0,622; 1,722] p=0,8943 | 1,1% [-15,5%; 17,8%] p=0,8943 | 0,934 [0,501; 1,742]0,8303 |
| Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 130/305 (42,6%) | 44,287 [28,747; NA] | 122/307 (39,7%) | 28,583 [15,934; 45,602] | 1,126 [0,816; 1,555] p=0,4690 | 1,073 [0,887; 1,296] p=0,4689 | 2,9% [-4,9%; 10,7%] p=0,4684 | 0,851 [0,664; 1,092]0,2048 |
| Nicht EMA-Population | 26/63 (41,3%) | 57,758 [26,743; NA] | 22/62 (35,5%) | 33,478 [8,476; NA] | 1,278 [0,620; 2,632] p=0,5077 | 1,163 [0,744; 1,818] p=0,5073 | 5,8% [-11,2%; 22,8%] p=0,5052 | 0,745 [0,420; 1,324]0,3157 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 237/ 368 (64,4%) | 7,984 [7,425; 15,704] | 200/ 369 (54,2%) | 10,152 [7,524; 11,565] | 1,540 [1,142; 2,076] p=0,0045 | 1,188 [1,054; 1,339] p=0,0048 | 10,2% [3,2%; 17,2%] p=0,0043 | 0,946 [0,781; 1,144] p=0,5653 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 127/ 189 (67,2%) | 7,622 [7,392; 15,704] | 98/ 195 (50,3%) | 10,152 [7,688; 17,971] | 2,027 [1,341; 3,066] p=0,0008 | 1,337 [1,126; 1,587] p=0,0009 | 16,9% [7,2%; 26,6%] p=0,0006 | 1,135 [0,872; 1,479] p=0,3466 |
| weiblich | 110/ 179 (61,5%) | 8,903 [4,961; 21,585] | 102/ 174 (58,6%) | 7,655 [5,290; 15,704] | 1,125 [0,735; 1,723] p=0,5876 | 1,048 [0,884; 1,243] p=0,5874 | 2,8% [-7,4%; 13,0%] p=0,5870 | 0,778 [0,591; 1,025] p=0,0740 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 132/ 208 (63,5%) | 10,218 [7,458; 18,168] | 117/ 208 (56,3%) | 9,955 [7,491; 11,565] | 1,351 [0,912; 2,002] p=0,1340 | 1,128 [0,963; 1,321] p=0,1348 | 7,2% [-2,2%; 16,6%] p=0,1325 | 0,850 [0,661; 1,093] p=0,2054 |
| Alter ≥75 Jahre | 105/ 160 (65,6%) | 7,491 [4,928; 15,704] | 83/ 161 (51,6%) | 10,185 [7,425; 22,801] | 1,794 [1,145; 2,812] p=0,0106 | 1,273 [1,056; 1,535] p=0,0115 | 14,1% [3,4%; 24,7%] p=0,0097 | 1,062 [0,794; 1,419] p=0,6868 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 218/ 336 (64,9%) | 7,688 [7,392; 12,452] | 184/ 339 (54,3%) | 10,185 [7,655; 15,704] | 1,556 [1,142; 2,121] p=0,0050 | 1,195 [1,054; 1,355] p=0,0053 | 10,6% [3,2%; 18,0%] p=0,0047 | 0,951 [0,780; 1,160] p=0,6196 |
| andere | 19/ 32 (59,4%) | 10,316 [7,392; 27,170] | 16/ 30 (53,3%) | 7,425 [4,600; 7,852] | 1,279 [0,468; 3,497] p=0,6344 | 1,113 [0,717; 1,730] p=0,6331 | 6,0% [-18,6%; 30,7%] p=0,6311 | 0,675 [0,343; 1,327] p=0,2541 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 57/ 101 (56,4%) | 16,033 [7,458; 27,302] | 49/ 102 (48,0%) | 8,608 [4,928; 22,407] | 1,401 [0,806; 2,435] p=0,2323 | 1,175 [0,902; 1,531] p=0,2331 | 8,4% [-5,3%; 22,1%] p=0,2294 | 0,850 [0,578; 1,251] p=0,4101 |
| andere | 180/ 267 (67,4%) | 7,491 [7,392; 10,316] | 151/ 267 (56,6%) | 10,185 [7,491; 15,704] | 1,589 [1,118; 2,260] p=0,0098 | 1,192 [1,042; 1,363] p=0,0103 | 10,9% [2,7%; 19,0%] p=0,0093 | 0,979 [0,787; 1,218] p=0,8516 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 132/ 206 (64,1%) | 10,218 [7,392; 21,388] | 126/ 227 (55,5%) | 8,378 [6,801; 11,598] | 1,430 [0,971; 2,105] p=0,0698 | 1,154 [0,989; 1,348] p=0,0694 | 8,6% [-0,6%; 17,8%] p=0,0680 | 0,863 [0,674; 1,105] p=0,2438 |
| ≤60 ml/min | 105/ 162 (64,8%) | 7,491 [5,125; 12,452] | 74/ 142 (52,1%) | 10,645 [7,589; 21,224] | 1,693 [1,068; 2,684] p=0,0250 | 1,244 [1,024; 1,510] p=0,0277 | 12,7% [1,7%; 23,7%] p=0,0240 | 1,048 [0,777; 1,415] p=0,7577 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 218/ 335 (65,1%) | 7,852 [7,425; 12,452] | 183/ 340 (53,8%) | 9,331 [7,491; 11,598] | 1,599 [1,173; 2,179] p=0,0029 | 1,209 [1,066; 1,371] p=0,0031 | 11,3% [3,9%; 18,6%] p=0,0027 | 0,937 [0,768; 1,143] p=0,5194 |
| beeinträchtigt | 18/ 31 (58,1%) | 10,316 [4,731; 18,168] | 17/ 29 (58,6%) | 10,382 [4,665; 22,965] | 0,977 [0,350; 2,730] p=0,9655 | 0,991 [0,646; 1,519] p=0,9652 | -0,6% [-25,5%; 24,4%] p=0,9652 | 1,114 [0,571; 2,173] p=0,7507 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 66/ 98 (67,3%) | 10,218 [7,458; 22,472] | 66/ 103 (64,1%) | 7,688 [4,862; 10,415] | 1,156 [0,645; 2,072] p=0,6265 | 1,051 [0,861; 1,283] p=0,6254 | 3,3% [-9,8%; 16,4%] p=0,6252 | 0,745 [0,528; 1,052] p=0,0943 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| II | 117/ 163 (71,8%) | 7,458 [4,731; 10,382] | 85/ 156 (54,5%) | 10,185 [7,458; 21,322] | 2,125 [1,335; 3,380] p=0,0014 | 1,317 [1,108; 1,566] p=0,0018 | 17,3% [6,9%; 27,7%] p=0,0012 | 1,070 [0,806; 1,420] p=0,6385 |
| III | 54/ 107 (50,5%) | 12,452 [4,928; 26,743] | 49/ 110 (44,5%) | 10,382 [7,491; 21,421] | 1,268 [0,744; 2,163] p=0,3836 | 1,133 [0,856; 1,500] p=0,3832 | 5,9% [-7,3%; 19,2%] p=0,3816 | 0,944 [0,640; 1,394] p=0,7729 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 141/ 225 (62,7%) | 7,622 [7,425; 12,452] | 129/ 231 (55,8%) | 10,185 [7,655; 16,526] | 1,327 [0,912; 1,931] p=0,1387 | 1,122 [0,963; 1,307] p=0,1390 | 6,8% [-2,2%; 15,8%] p=0,1372 | 0,962 [0,756; 1,223] p=0,7504 |
| Nicht-IgG | 47/ 74 (63,5%) | 17,511 [4,928; 33,018] | 39/ 76 (51,3%) | 7,392 [4,731; 10,645] | 1,651 [0,860; 3,173] p=0,1323 | 1,238 [0,936; 1,636] p=0,1339 | 12,2% [-3,5%; 27,9%] p=0,1279 | 0,774 [0,499; 1,200] p=0,2522 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 27/ 48 (56,3%) | 8,016 [4,731; 33,544] | 20/ 44 (45,5%) | 17,971 [5,848; NA] | 1,543 [0,677; 3,514] p=0,3034 | 1,238 [0,822; 1,862] p=0,3068 | 10,8% [-9,5%; 31,1%] p=0,2980 | 1,108 [0,619; 1,985] p=0,7293 |
| Standardrisiko | 177/ 271 (65,3%) | 7,688 [7,392; 15,704] | 154/ 279 (55,2%) | 10,119 [7,491; 11,138] | 1,528 [1,084; 2,156] p=0,0155 | 1,183 [1,032; 1,357] p=0,0159 | 10,1% [2,0%; 18,3%] p=0,0148 | 0,942 [0,758; 1,172] p=0,5945 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 94/ 127 (74,0%) | 7,491 [4,928; 16,033] | 67/ 123 (54,5%) | 15,704 [7,984; 27,138] | 2,381 [1,398; 4,054] p=0,0013 | 1,359 [1,122; 1,646] p=0,0017 | 19,5% [7,9%; 31,2%] p=0,0010 | 1,212 [0,885; 1,661] p=0,2315 |
| ECOG-PS 1 | 115/ 178 (64,6%) | 7,688 [7,392; 10,382] | 103/ 187 (55,1%) | 7,491 [4,895; 10,382] | 1,489 [0,977; 2,268] p=0,0640 | 1,173 [0,991; 1,389] p=0,0644 | 9,5% [-0,5%; 19,5%] p=0,0621 | 0,830 [0,634; 1,087] p=0,1765 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ECOG-PS ≥ 2 | 28/ 63 (44,4%) | 21,684 [7,392; NA] | 30/ 59 (50,8%) | 9,955 [5,125; 21,322] | 0,773 [0,379; 1,577] p=0,4809 | 0,874 [0,602; 1,269] p=0,4795 | -6,4% [-24,1%; 11,3%] p=0,4783 | 0,746 [0,443; 1,256] p=0,2706 |
| Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 199/ 305 (65,2%) | 7,491 [7,326; 10,382] | 164/ 307 (53,4%) | 10,185 [7,655; 15,770] | 1,637 [1,182; 2,266] p=0,0029 | 1,221 [1,070; 1,395] p=0,0031 | 11,8% [4,1%; 19,6%] p=0,0027 | 1,030 [0,836; 1,269] p=0,7787 |
| Nicht EMA-Population | 38/ 63 (60,3%) | 21,290 [7,458; 52,600] | 36/ 62 (58,1%) | 6,801 [4,731; 10,218] | 1,098 [0,538; 2,241] p=0,7985 | 1,039 [0,776; 1,390] p=0,7979 | 2,3% [-15,0%; 19,5%] p=0,7977 | 0,597 [0,375; 0,950] p=0,0294 |
| Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 | | | | | | | | |
| Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 209/368 (56,8%) | 10,678 [7,491; 21,191] | 203/369 (55,0%) | 7,524 [4,830; 10,415] | 1,075 [0,802; 1,443] p=0,6283 | 1,032 [0,909; 1,172] p=0,6270 | 1,8% [-5,3%; 8,9%] p=0,6271 | 0,818 [0,673; 0,995] p=0,0448 |
| Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 110/189 (58,2%) | 10,645 [7,326; 21,224] | 110/195 (56,4%) | 5,027 [4,665; 9,955] | 1,076 [0,718; 1,612] p=0,7232 | 1,032 [0,868; 1,226] p=0,7228 | 1,8% [-8,1%; 11,7%] p=0,7228 | 0,766 [0,587; 0,999] p=0,0491 |
| weiblich | 99/179 (55,3%) | 15,704 [5,782; 32,756] | 93/174 (53,4%) | 10,415 [5,158; 21,224] | 1,078 [0,709; 1,639] p=0,7263 | 1,035 [0,855; 1,253] p=0,7260 | 1,9% [-8,5%; 12,3%] p=0,7259 | 0,863 [0,649; 1,147] p=0,3099 |
| Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 114/208 (54,8%) | 18,497 [8,903; 35,023] | 104/208 (50,0%) | 11,565 [7,458; 22,965] | 1,213 [0,825; 1,783] p=0,3268 | 1,096 [0,912; 1,317] p=0,3270 | 4,8% [-4,8%; 14,4%] p=0,3257 | 0,858 [0,657; 1,121] p=0,2609 |
| Alter ≥75 Jahre | 95/160 (59,4%) | 7,491 [4,632; 12,485] | 99/161 (61,5%) | 4,731 [3,088; 7,458] | 0,915 [0,585; 1,432] p=0,6988 | 0,966 [0,809; 1,153] p=0,6984 | -2,1% [-12,8%; 8,6%] p=0,6983 | 0,754 [0,567; 1,001] p=0,0510 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 193/336 (57,4%) | 10,415 [7,458; 18,168] | 190/339 (56,0%) | 7,458 [4,797; 10,251] | 1,058 [0,781; 1,435] p=0,7151 | 1,025 [0,898; 1,169] p=0,7149 | 1,4% [-6,1%; 8,9%] p=0,7148 | 0,798 [0,653; 0,977] p=0,0286 |
| andere | 16/32 (50,0%) | 27,105 [4,665; 60,517] | 13/30 (43,3%) | 21,257 [3,285; NA] | 1,308 [0,481; 3,558] p=0,6020 | 1,154 [0,675; 1,972] p=0,6009 | 6,7% [-18,1%; 31,5%] p=0,5981 | 0,950 [0,456; 1,978] p=0,8905 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 55/101 (54,5%) | 16,591 [4,764; 44,419] | 50/102 (49,0%) | 8,608 [4,698; 27,203] | 1,243 [0,716; 2,158] p=0,4395 | 1,111 [0,851; 1,450] p=0,4391 | 5,4% [-8,3%; 19,2%] p=0,4377 | 0,875 [0,595; 1,287] p=0,4978 |
| andere | 154/267 (57,7%) | 10,645 [7,491; 21,290] | 153/267 (57,3%) | 7,425 [4,698; 10,645] | 1,015 [0,720; 1,431] p=0,9303 | 1,007 [0,870; 1,165] p=0,9302 | 0,4% [-8,0%; 8,8%] p=0,9302 | 0,789 [0,630; 0,988] p=0,0391 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| >60 ml/min | 116/206 (56,3%) | 10,645 [7,425; 21,520] | 119/227 (52,4%) | 7,721 [4,731; 17,018] | 1,170 [0,801; 1,709] p=0,4179 | 1,074 [0,904; 1,277] p=0,4168 | 3,9% [-5,5%; 13,3%] p=0,4168 | 0,846 [0,654; 1,095] p=0,2035 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ≤60 ml/min | 93/162 (57,4%) | 15,704 [4,764; 27,499] | 84/142 (59,2%) | 7,392 [4,698; 10,776] | 0,931 [0,589; 1,470] p=0,7583 | 0,970 [0,802; 1,174] p=0,7576 | -1,7% [-12,9%; 9,4%] p=0,7578 | 0,739 [0,549; 0,995] p=0,0465 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 188/335 (56,1%) | 15,704 [7,819; 22,209] | 182/340 (53,5%) | 7,721 [5,027; 15,606] | 1,110 [0,820; 1,504] p=0,4993 | 1,048 [0,914; 1,202] p=0,4991 | 2,6% [-4,9%; 10,1%] p=0,4989 | 0,808 [0,658; 0,992] p=0,0413 |
| beeinträchtigt | 20/31 (64,5%) | 2,793 [1,938; 16,591] | 21/29 (72,4%) | 4,632 [1,938; 8,476] | 0,693 [0,231; 2,076] p=0,5146 | 0,891 [0,631; 1,257] p=0,5111 | -7,9% [-31,3%; 15,5%] p=0,5086 | 0,877 [0,475; 1,621] p=0,6754 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium | | | | | | | | |
| I | 63/98 (64,3%) | 16,591 [7,984; 32,756] | 63/103 (61,2%) | 7,721 [4,665; 15,869] | 1,143 [0,645; 2,026] p=0,6483 | 1,051 [0,849; 1,301] p=0,6473 | 3,1% [-10,2%; 16,5%] p=0,6472 | 0,752 [0,529; 1,069] p=0,1119 |
| II | 94/163 (57,7%) | 7,556 [4,731; 21,191] | 90/156 (57,7%) | 7,491 [4,698; 17,971] | 0,999 [0,641; 1,558] p=0,9966 | 1,000 [0,828; 1,206] p=0,9966 | -0,0% [-10,9%; 10,8%] p=0,9966 | 0,819 [0,612; 1,097] p=0,1810 |
| III | 52/107 (48,6%) | 15,704 [4,665; 38,439] | 50/110 (45,5%) | 7,556 [4,632; 22,932] | 1,135 [0,665; 1,934] p=0,6435 | 1,069 [0,806; 1,418] p=0,6428 | 3,1% [-10,1%; 16,4%] p=0,6426 | 0,869 [0,588; 1,284] p=0,4818 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp | | | | | | | | |
| IgG | 126/225 (56,0%) | 10,645 [7,425; 26,842] | 129/231 (55,8%) | 7,458 [4,698; 15,606] | 1,006 [0,695; 1,457] p=0,9733 | 1,003 [0,852; 1,180] p=0,9733 | 0,2% [-9,0%; 9,3%] p=0,9733 | 0,802 [0,627; 1,026] p=0,0794 |
| Nicht-IgG | 43/74 (58,1%) | 15,704 [4,665; 46,324] | 42/76 (55,3%) | 5,290 [4,600; 15,704] | 1,123 [0,588; 2,143] p=0,7261 | 1,051 [0,795; 1,391] p=0,7252 | 2,8% [-13,0%; 18,7%] p=0,7250 | 0,749 [0,484; 1,161] p=0,1963 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko | | | | | | | | |
| Hochrisiko | 26/48 (54,2%) | 10,251 [4,698; 33,018] | 29/44 (65,9%) | 2,858 [2,004; 7,524] | 0,611 [0,263; 1,420] p=0,2538 | 0,822 [0,587; 1,150] p=0,2523 | -11,7% [-31,6%; 8,1%] p=0,2468 | 0,573 [0,334; 0,984] p=0,0434 |
| Standardrisiko | 159/271 (58,7%) | 10,645 [7,392; 18,168] | 151/279 (54,1%) | 8,608 [4,895; 15,934] | 1,203 [0,859; 1,687] p=0,2825 | 1,084 [0,936; 1,256] p=0,2824 | 4,5% [-3,7%; 12,8%] p=0,2815 | 0,853 [0,682; 1,067] p=0,1648 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS | | | | | | | | |
| ECOG-PS 0 | 90/127 (70,9%) | 7,458 [4,698; 15,704] | 81/123 (65,9%) | 7,458 [4,665; 17,018] | 1,261 [0,739; 2,152] p=0,3950 | 1,076 [0,909; 1,275] p=0,3955 | 5,0% [-6,5%; 16,5%] p=0,3937 | 0,957 [0,709; 1,293] p=0,7754 |
| ECOG-PS 1 | 95/178 (53,4%) | 15,934 [7,491; 36,238] | 98/187 (52,4%) | 4,797 [4,600; 8,476] | 1,039 [0,689; 1,568] p=0,8538 | 1,018 [0,839; 1,236] p=0,8536 | 1,0% [-9,3%; 11,2%] p=0,8536 | 0,689 [0,518; 0,916] p=0,0104 |
| ECOG-PS ≥2 | 24/63 (38,1%) | 39,819 [6,834; NA] | 24/59 (40,7%) | 21,322 [9,955; NA] | 0,897 [0,434; 1,856] p=0,7713 | 0,937 [0,603; 1,455] p=0,7704 | -2,6% [-19,9%; 14,8%] p=0,7704 | 0,901 [0,510; 1,591] p=0,7200 |
| Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 170/305 (55,7%) | 10,480 [5,421; 21,290] | 170/307 (55,4%) | 7,491 [4,764; 10,645] | 1,015 [0,738; 1,396] p=0,9280 | 1,007 [0,874; 1,160] p=0,9280 | 0,4% [-7,5%; 8,2%] p=0,9280 | 0,806 [0,651; 0,999] p=0,0485 |
| Nicht EMA-Population | 39/63 (61,9%) | 15,704 [7,458; 35,023] | 33/62 (53,2%) | 8,476 [4,665; 26,776] | 1,428 [0,700; 2,911] p=0,3282 | 1,163 [0,859; 1,575] p=0,3289 | 8,7% [-8,6%; 25,9%] p=0,3245 | 0,824 [0,517; 1,311] p=0,4136 |

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - HauptanalyseAnhang 4-J Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 364/364 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 363/365 (99,5%) | 0,197 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,005 [0,998; 1,013] p=0,1573 | 0,5% [-0,2%; 1,3%] p=0,1569 | 1,585 [1,359; 1,847] p<0,0001 |
| Jegliche UE - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 188/188 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 191/193 (99,0%) | 0,164 [0,099; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,010 [0,996; 1,025] p=0,1573 | 1,0% [-0,4%; 2,5%] p=0,1551 | 1,595 [1,295; 1,964] p<0,0001 |
| weiblich | 176/176 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 172/172 (100,0%) | 0,214 [0,099; 0,263] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,456 [1,174; 1,804] p=0,0006 |
| Jegliche UE - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 207/207 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 204/206 (99,0%) | 0,164 [0,099; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,010 [0,996; 1,024] p=0,1573 | 1,0% [-0,4%; 2,3%] p=0,1553 | 1,519 [1,246; 1,852] p<0,0001 |
| Alter ≥75 Jahre | 157/157 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 159/159 (100,0%) | 0,197 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,580 [1,259; 1,984] p<0,0001 |
| Jegliche UE - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 334/334 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 333/335 (99,4%) | 0,197 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,006 [0,998; 1,014] p=0,1573 | 0,6% [-0,2%; 1,4%] p=0,1561 | 1,549 [1,326; 1,810] p<0,0001 |
| andere | 30/30 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 30/30 (100,0%) | 0,115 [0,033; 0,394] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,563 [0,912; 2,680] p=0,1042 |
| Jegliche UE - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 99/99 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 98/99 (99,0%) | 0,197 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,010 [0,990; 1,031] p=0,3173 | 1,0% [-1,0%; 3,0%] p=0,3148 | 1,554 [1,164; 2,074] p=0,0028 |
| andere | 265/265 (100,0%) | 0,033 [0,033; 0,066] | 265/266 (99,6%) | 0,197 [0,099; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,004 [0,996; 1,011] p=0,3173 | 0,4% [-0,4%; 1,1%] p=0,3164 | 1,534 [1,289; 1,827] p<0,0001 |
| Jegliche UE - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,033 [0,033; 0,263] | 4/4 (100,0%) | 0,066 [0,033; 1,018] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,486 [0,381; 5,797] p=0,5683 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 151/151 (100,0%) | 0,033 [0,033; 0,066] | 133/134 (99,3%) | 0,164 [0,066; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,008 [0,993; 1,022] p=0,3173 | 0,7% [-0,7%; 2,2%] p=0,3155 | 1,579 [1,240; 2,011] p=0,0002 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 145/145 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 166/167 (99,4%) | 0,230 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,006 [0,994; 1,018] p=0,3173 | 0,6% [-0,6%; 1,8%] p=0,3158 | 1,500 [1,195; 1,882] p=0,0005 |
| ≥90 ml/min | 61/61 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 60/60 (100,0%) | 0,164 [0,066; 0,296] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,540 [1,065; 2,228] p=0,0218 |
| Jegliche UE - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 332/332 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 334/336 (99,4%) | 0,197 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,006 [0,998; 1,014] p=0,1573 | 0,6% [-0,2%; 1,4%] p=0,1561 | 1,531 [1,311; 1,789] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 31/31 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 29/29 (100,0%) | 0,131 [0,066; 0,361] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,832 [1,071; 3,136] p=0,0272 |
| Jegliche UE - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 301/301 (100,0%) | 0,033 [NA; NA] | 302/304 (99,3%) | 0,197 [0,131; 0,263] | NA [NA; NA] NA | 1,007 [0,997; 1,016] p=0,1573 | 0,7% [-0,3%; 1,6%] p=0,1559 | 1,593 [1,351; 1,878] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 63/63 (100,0%) | 0,033 [0,033; 0,131] | 61/61 (100,0%) | 0,164 [0,066; 0,296] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,291 [0,902; 1,849] p=0,1630 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 350/364 (96,2%) | 0,723 [0,690; 1,084] | 324/365 (88,8%) | 1,906 [1,643; 2,858] | 3,194 [1,709; 5,969] p=0,0001 | 1,083 [1,039; 1,129] p=0,0002 | 7,4% [3,6%; 11,2%] p=0,0001 | 1,367 [1,171; 1,597] p<0,0001 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 178/188 (94,7%) | 0,789 [0,690; 1,511] | 173/193 (89,6%) | 1,643 [1,018; 2,760] | 2,058 [0,936; 4,522] p=0,0680 | 1,056 [0,996; 1,120] p=0,0677 | 5,0% [-0,3%; 10,4%] p=0,0654 | 1,249 [1,013; 1,540] p=0,0373 |
| weiblich | 172/176 (97,7%) | 0,723 [0,657; 0,953] | 151/172 (87,8%) | 2,497 [1,643; 3,647] | 5,980 [2,008; 17,811] p=0,0003 | 1,113 [1,048; 1,182] p=0,0005 | 9,9% [4,6%; 15,3%] p=0,0003 | 1,455 [1,168; 1,812] p=0,0008 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 199/207 (96,1%) | 0,854 [0,723; 1,610] | 174/206 (84,5%) | 2,398 [1,643; 3,581] | 4,575 [2,053; 10,191] p<0,0001 | 1,138 [1,067; 1,214] p<0,0001 | 11,7% [6,1%; 17,3%] p<0,0001 | 1,287 [1,050; 1,578] p=0,0153 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 151/157 (96,2%) | 0,690 [0,559; 0,920] | 150/159 (94,3%) | 1,708 [1,380; 3,023] | 1,510 [0,525; 4,347] p=0,4429 | 1,019 [0,971; 1,071] p=0,4420 | 1,8% [-2,8%; 6,5%] p=0,4412 | 1,518 [1,209; 1,905] p=0,0003 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 320/334 (95,8%) | 0,723 [0,690; 1,150] | 295/335 (88,1%) | 2,070 [1,643; 3,055] | 3,099 [1,653; 5,813] p=0,0002 | 1,088 [1,040; 1,138] p=0,0003 | 7,7% [3,7%; 11,8%] p=0,0002 | 1,348 [1,151; 1,580] p=0,0002 |
| andere | 30/30 (100,0%) | 0,608 [0,460; 1,413] | 29/30 (96,7%) | 1,232 [0,493; 4,961] | NA [NA; NA] NA | 1,034 [0,968; 1,106] p=0,3173 | 3,3% [-3,1%; 9,8%] p=0,3091 | 1,453 [0,855; 2,470] p=0,1670 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 95/99 (96,0%) | 0,854 [0,690; 1,216] | 90/99 (90,9%) | 1,840 [0,953; 2,891] | 2,375 [0,706; 7,985] p=0,1524 | 1,056 [0,980; 1,137] p=0,1536 | 5,1% [-1,8%; 11,9%] p=0,1492 | 1,179 [0,883; 1,575] p=0,2647 |
| andere | 255/265 (96,2%) | 0,723 [0,657; 1,314] | 234/266 (88,0%) | 1,971 [1,610; 3,581] | 3,487 [1,677; 7,250] p=0,0004 | 1,094 [1,040; 1,150] p=0,0005 | 8,3% [3,7%; 12,8%] p=0,0004 | 1,407 [1,178; 1,681] p=0,0002 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,066 [0,033; 0,953] | 4/4 (100,0%) | 2,234 [0,493; 10,119] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,384 [0,687; 16,665] p=0,1340 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 144/151 (95,4%) | 0,723 [0,559; 1,018] | 126/134 (94,0%) | 1,840 [1,183; 3,318] | 1,306 [0,461; 3,703] p=0,6152 | 1,014 [0,960; 1,072] p=0,6174 | 1,3% [-3,9%; 6,6%] p=0,6169 | 1,248 [0,981; 1,588] p=0,0711 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 139/145 (95,9%) | 1,314 [0,690; 2,103] | 139/167 (83,2%) | 1,906 [1,544; 3,055] | 4,667 [1,874; 11,623] p=0,0004 | 1,152 [1,067; 1,243] p=0,0003 | 12,6% [6,1%; 19,2%] p=0,0001 | 1,304 [1,030; 1,651] p=0,0271 |
| ≥90 ml/min | 60/61 (98,4%) | 0,723 [0,493; 1,314] | 55/60 (91,7%) | 2,760 [0,887; 6,374] | 5,455 [0,618; 48,155] p=0,0912 | 1,073 [0,988; 1,166] p=0,0956 | 6,7% [-1,0%; 14,4%] p=0,0878 | 1,586 [1,093; 2,302] p=0,0152 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 319/332 (96,1%) | 0,723 [0,690; 1,150] | 297/336 (88,4%) | 2,300 [1,643; 3,318] | 3,222 [1,687; 6,156] p=0,0002 | 1,087 [1,040; 1,136] p=0,0002 | 7,7% [3,7%; 11,7%] p=0,0002 | 1,382 [1,179; 1,619] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 30/31 (96,8%) | 0,723 [0,493; 1,807] | 27/29 (93,1%) | 1,511 [0,493; 1,840] | 2,222 [0,191; 25,910] p=0,5180 | 1,039 [0,924; 1,170] p=0,5210 | 3,7% [-7,5%; 14,8%] p=0,5178 | 0,869 [0,504; 1,497] p=0,6120 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 293/301 (97,3%) | 0,723 [0,690; 0,953] | 273/304 (89,8%) | 1,906 [1,610; 2,891] | 4,159 [1,879; 9,205] p=0,0002 | 1,084 [1,039; 1,131] p=0,0002 | 7,5% [3,7%; 11,4%] p=0,0001 | 1,426 [1,208; 1,682] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 57/63 (90,5%) | 1,380 [0,690; 3,253] | 51/61 (83,6%) | 1,840 [0,953; 6,209] | 1,863 [0,632; 5,487] p=0,2559 | 1,082 [0,944; 1,241] p=0,2586 | 6,9% [-4,9%; 18,7%] p=0,2532 | 1,108 [0,758; 1,619] p=0,5972 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | | |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 281/364 (77,2%) | 12,846 [7,556; 16,460] | 257/365 (70,4%) | 9,823 [7,622; 12,715] | 1,433 [1,025; 2,002] p=0,0341 | 1,097 [1,006; 1,196] p=0,0356 | 6,8% [0,5%; 13,2%] p=0,0343 | 0,933 [0,785; 1,109] p=0,4342 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 152/188 (80,9%) | 11,598 [6,275; 17,971] | 133/193 (68,9%) | 9,889 [6,374; 12,715] | 1,905 [1,185; 3,061] p=0,0074 | 1,173 [1,043; 1,320] p=0,0077 | 11,9% [3,3%; 20,6%] p=0,0066 | 1,014 [0,802; 1,280] p=0,9092 |
| weiblich | 129/176 (73,3%) | 13,076 [5,257; 18,267] | 124/172 (72,1%) | 9,823 [6,407; 15,836] | 1,062 [0,663; 1,703] p=0,8015 | 1,017 [0,894; 1,156] p=0,8013 | 1,2% [-8,2%; 10,6%] p=0,8013 | 0,861 [0,670; 1,105] p=0,2401 |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 155/207 (74,9%) | 14,817 [8,115; 19,483] | 131/206 (63,6%) | 14,916 [7,852; 18,201] | 1,707 [1,118; 2,606] p=0,0131 | 1,177 [1,034; 1,341] p=0,0138 | 11,3% [2,5%; 20,1%] p=0,0123 | 1,018 [0,806; 1,286] p=0,8819 |
| Alter ≥75 Jahre | 126/157 (80,3%) | 8,739 [4,008; 15,507] | 126/159 (79,2%) | 8,016 [4,304; 10,283] | 1,065 [0,615; 1,843] p=0,8236 | 1,013 [0,906; 1,132] p=0,8233 | 1,0% [-7,9%; 9,9%] p=0,8233 | 0,857 [0,668; 1,100] p=0,2248 |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 259/334 (77,5%) | 12,813 [7,129; 16,394] | 238/335 (71,0%) | 9,823 [7,622; 12,715] | 1,407 [0,993; 1,995] p=0,0546 | 1,091 [0,998; 1,194] p=0,0551 | 6,5% [-0,1%; 13,1%] p=0,0537 | 0,933 [0,782; 1,114] p=0,4452 |
| andere | 22/30 (73,3%) | 16,887 [3,384; 31,474] | 19/30 (63,3%) | 10,119 [2,760; 38,899] | 1,592 [0,531; 4,775] p=0,4090 | 1,158 [0,818; 1,639] p=0,4082 | 10,0% [-13,4%; 33,4%] p=0,4023 | 1,014 [0,548; 1,878] p=0,9639 |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 78/99 (78,8%) | 15,507 [6,275; 19,285] | 59/99 (59,6%) | 13,667 [9,626; 22,965] | 2,518 [1,345; 4,715] p=0,0035 | 1,322 [1,091; 1,601] p=0,0043 | 19,2% [6,6%; 31,8%] p=0,0028 | 1,232 [0,878; 1,729] p=0,2266 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 203/265 (76,6%) | 12,813 [6,209; 17,117] | 198/266 (74,4%) | 8,082 [5,060; 10,513] | 1,124 [0,757; 1,671] p=0,5617 | 1,029 [0,934; 1,134] p=0,5614 | 2,2% [-5,1%; 9,5%] p=0,5612 | 0,857 [0,703; 1,045] p=0,1276 |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 5/7 (71,4%) | 1,051 [0,033; NA] | 3/4 (75,0%) | 22,423 [3,778; NA] | 0,833 [0,051; 13,633] p=0,9029 | 0,952 [0,457; 1,985] p=0,8964 | -3,6% [-57,6%; 50,5%] p=0,8969 | 1,621 [0,378; 6,959] p=0,5159 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 118/151 (78,1%) | 14,094 [9,429; 19,483] | 100/134 (74,6%) | 8,838 [4,370; 12,353] | 1,216 [0,703; 2,103] p=0,4852 | 1,047 [0,920; 1,192] p=0,4868 | 3,5% [-6,4%; 13,4%] p=0,4854 | 0,800 [0,612; 1,047] p=0,1042 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 113/145 (77,9%) | 12,912 [5,684; 17,971] | 114/167 (68,3%) | 10,086 [5,388; 15,770] | 1,642 [0,986; 2,734] p=0,0561 | 1,142 [0,998; 1,306] p=0,0543 | 9,7% [-0,1%; 19,4%] p=0,0524 | 0,979 [0,754; 1,272] p=0,8728 |
| ≥90 ml/min | 45/61 (73,8%) | 5,257 [2,595; 20,435] | 40/60 (66,7%) | 12,715 [7,786; 23,425] | 1,406 [0,643; 3,078] p=0,3947 | 1,107 [0,876; 1,397] p=0,3949 | 7,1% [-9,1%; 23,4%] p=0,3916 | 1,159 [0,755; 1,778] p=0,5010 |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 258/332 (77,7%) | 13,076 [7,491; 17,117] | 235/336 (69,9%) | 10,283 [7,852; 13,667] | 1,498 [1,058; 2,122] p=0,0225 | 1,111 [1,015; 1,217] p=0,0229 | 7,8% [1,1%; 14,4%] p=0,0218 | 0,957 [0,801; 1,143] p=0,6255 |
| beeinträchtigt | 23/31 (74,2%) | 9,331 [2,234; 29,437] | 22/29 (75,9%) | 2,333 [1,446; 24,082] | 0,915 [0,284; 2,950] p=0,8824 | 0,978 [0,730; 1,310] p=0,8813 | -1,7% [-23,6%; 20,2%] p=0,8813 | 0,793 [0,441; 1,428] p=0,4403 |
| Schwerwiegende UE - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 245/301 (81,4%) | 9,429 [5,355; 14,357] | 216/304 (71,1%) | 9,823 [7,294; 12,715] | 1,782 [1,217; 2,611] p=0,0028 | 1,146 [1,047; 1,253] p=0,0030 | 10,3% [3,6%; 17,1%] p=0,0026 | 1,045 [0,870; 1,255] p=0,6381 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 36/63 (57,1%) | 30,719 [13,503; NA] | 41/61 (67,2%) | 13,437 [5,388; 18,201] | 0,650 [0,313; 1,351] p=0,2498 | 0,850 [0,645; 1,121] p=0,2499 | -10,1% [-27,0%; 6,9%] p=0,2449 | 0,568 [0,357; 0,902] p=0,0165 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 46/364 (12,6%) | NA [NA; NA] | 82/365 (22,5%) | NA [NA; NA] | 0,499 [0,336; 0,740] p=0,0005 | 0,562 [0,403; 0,782] p=0,0006 | -9,8% [-15,3%; -4,4%] p=0,0004 | 0,419 [0,290; 0,605] p<0,0001 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 26/188 (13,8%) | NA [NA; NA] | 38/193 (19,7%) | NA [NA; NA] | 0,655 [0,379; 1,129] p=0,1266 | 0,702 [0,445; 1,109] p=0,1295 | -5,9% [-13,3%; 1,6%] p=0,1243 | 0,517 [0,312; 0,854] p=0,0100 |
| weiblich | 20/176 (11,4%) | NA [NA; NA] | 44/172 (25,6%) | NA [52,928; NA] | 0,373 [0,209; 0,665] p=0,0006 | 0,444 [0,274; 0,721] p=0,0010 | -14,2% [-22,2%; -6,2%] p=0,0005 | 0,326 [0,191; 0,556] p<0,0001 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 27/207 (13,0%) | NA [NA; NA] | 39/206 (18,9%) | NA [NA; NA] | 0,642 [0,377; 1,096] p=0,1029 | 0,689 [0,439; 1,082] p=0,1056 | -5,9% [-12,9%; 1,2%] p=0,1015 | 0,490 [0,299; 0,803] p=0,0047 |
| Alter ≥75 Jahre | 19/157 (12,1%) | NA [NA; NA] | 43/159 (27,0%) | NA [50,300; NA] | 0,371 [0,205; 0,673] p=0,0008 | 0,447 [0,273; 0,733] p=0,0014 | -14,9% [-23,5%; -6,4%] p=0,0006 | 0,343 [0,199; 0,591] p=0,0001 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 41/334 (12,3%) | NA [NA; NA] | 74/335 (22,1%) | NA [NA; NA] | 0,494 [0,325; 0,748] p=0,0008 | 0,556 [0,392; 0,789] p=0,0010 | -9,8% [-15,5%; -4,1%] p=0,0007 | 0,400 [0,272; 0,588] p<0,0001 |
| andere | 5/30 (16,7%) | NA [NA; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [38,899; NA] | 0,550 [0,157; 1,931] p=0,3512 | 0,625 [0,231; 1,692] p=0,3551 | -10,0% [-30,7%; 10,7%] p=0,3436 | 0,513 [0,167; 1,573] p=0,2429 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 13/99 (13,1%) | NA [NA; NA] | 15/99 (15,2%) | NA [NA; NA] | 0,847 [0,380; 1,886] p=0,6841 | 0,867 [0,435; 1,725] p=0,6837 | -2,0% [-11,7%; 7,7%] p=0,6832 | 0,643 [0,303; 1,366] p=0,2509 |
| andere | 33/265 (12,5%) | NA [NA; NA] | 67/266 (25,2%) | NA [NA; NA] | 0,422 [0,267; 0,668] p=0,0002 | 0,494 [0,338; 0,723] p=0,0003 | -12,7% [-19,3%; -6,2%] p=0,0001 | 0,364 [0,240; 0,554] p<0,0001 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 21/151 (13,9%) | NA [NA; NA] | 35/134 (26,1%) | NA [52,928; NA] | 0,457 [0,251; 0,833] p=0,0097 | 0,532 [0,327; 0,868] p=0,0114 | -12,2% [-21,5%; -3,0%] p=0,0098 | 0,379 [0,220; 0,655] p=0,0005 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 17/145 (11,7%) | NA [NA; NA] | 31/167 (18,6%) | NA [NA; NA] | 0,583 [0,308; 1,104] p=0,0955 | 0,632 [0,365; 1,093] p=0,1003 | -6,8% [-14,7%; 1,0%] p=0,0892 | 0,453 [0,250; 0,823] p=0,0093 |
| ≥90 ml/min | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 16/60 (26,7%) | NA [NA; NA] | 0,415 [0,162; 1,061] p=0,0627 | 0,492 [0,228; 1,062] p=0,0709 | -13,6% [-27,6%; 0,5%] p=0,0584 | 0,376 [0,160; 0,885] p=0,0251 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 39/332 (11,7%) | NA [NA; NA] | 72/336 (21,4%) | NA [NA; NA] | 0,488 [0,319; 0,746] p=0,0008 | 0,548 [0,383; 0,785] p=0,0010 | -9,7% [-15,3%; -4,1%] p=0,0007 | 0,390 [0,263; 0,578] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 7/31 (22,6%) | NA [29,766; NA] | 10/29 (34,5%) | NA [34,300; NA] | 0,554 [0,178; 1,729] p=0,3107 | 0,655 [0,288; 1,491] p=0,3130 | -11,9% [-34,6%; 10,8%] p=0,3044 | 0,628 [0,239; 1,652] p=0,3458 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 40/301 (13,3%) | NA [NA; NA] | 72/304 (23,7%) | NA [NA; NA] | 0,494 [0,323; 0,755] p=0,0010 | 0,561 [0,395; 0,798] p=0,0013 | -10,4% [-16,5%; -4,3%] p=0,0009 | 0,414 [0,280; 0,611] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 10/61 (16,4%) | NA [NA; NA] | 0,537 [0,182; 1,581] p=0,2559 | 0,581 [0,225; 1,501] p=0,2620 | -6,9% [-18,7%; 4,9%] p=0,2532 | 0,410 [0,148; 1,137] p=0,0866 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 176/364 (48,4%) | 40,444 [32,460; 48,164] | 131/365 (35,9%) | 48,099 [37,881; NA] | 1,683 [1,248; 2,271] p=0,0006 | 1,346 [1,133; 1,599] p=0,0007 | 12,4% [5,4%; 19,5%] p=0,0006 | 1,176 [0,937; 1,477] p=0,1621 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 86/188 (45,7%) | 40,542 [31,770; 61,667] | 64/193 (33,2%) | NA [37,881; NA] | 1,699 [1,122; 2,573] p=0,0121 | 1,379 [1,070; 1,778] p=0,0129 | 12,6% [2,8%; 22,3%] p=0,0113 | 1,221 [0,883; 1,690] p=0,2275 |
| weiblich | 90/176 (51,1%) | 38,932 [29,273; 48,690] | 67/172 (39,0%) | 39,589 [33,183; NA] | 1,640 [1,071; 2,511] p=0,0226 | 1,313 [1,036; 1,663] p=0,0240 | 12,2% [1,8%; 22,6%] p=0,0214 | 1,072 [0,781; 1,473] p=0,6671 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 95/207 (45,9%) | 45,076 [37,290; 56,838] | 67/206 (32,5%) | NA [37,881; NA] | 1,760 [1,180; 2,624] p=0,0055 | 1,411 [1,103; 1,805] p=0,0061 | 13,4% [4,0%; 22,7%] p=0,0050 | 1,175 [0,859; 1,607] p=0,3142 |
| Alter ≥75 Jahre | 81/157 (51,6%) | 32,427 [22,932; 45,043] | 64/159 (40,3%) | 40,641 [30,916; NA] | 1,582 [1,013; 2,470] p=0,0434 | 1,282 [1,006; 1,634] p=0,0449 | 11,3% [0,4%; 22,3%] p=0,0418 | 1,133 [0,815; 1,574] p=0,4584 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 164/334 (49,1%) | 39,129 [32,131; 48,000] | 119/335 (35,5%) | 48,099 [37,881; NA] | 1,751 [1,284; 2,387] p=0,0004 | 1,382 [1,153; 1,656] p=0,0005 | 13,6% [6,2%; 21,0%] p=0,0003 | 1,194 [0,942; 1,513] p=0,1419 |
| andere | 12/30 (40,0%) | 48,690 [21,224; NA] | 12/30 (40,0%) | 38,899 [17,281; NA] | 1,000 [0,356; 2,809] p=1,0000 | 1,000 [0,538; 1,859] p=1,0000 | 0,0% [-24,8%; 24,8%] p=1,0000 | 0,778 [0,349; 1,735] p=0,5388 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 42/99 (42,4%) | 48,690 [25,988; NA] | 26/99 (26,3%) | NA [32,197; NA] | 2,069 [1,136; 3,767] p=0,0169 | 1,615 [1,081; 2,415] p=0,0194 | 16,2% [3,1%; 29,2%] p=0,0151 | 1,429 [0,875; 2,333] p=0,1535 |
| andere | 134/265 (50,6%) | 39,129 [31,770; 46,949] | 105/266 (39,5%) | 40,476 [36,107; NA] | 1,568 [1,112; 2,213] p=0,0103 | 1,281 [1,059; 1,550] p=0,0109 | 11,1% [2,7%; 19,5%] p=0,0097 | 1,098 [0,850; 1,418] p=0,4736 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 27,630 [0,263; NA] | 2/4 (50,0%) | NA [7,622; NA] | 1,333 [0,113; 15,704] p=0,8273 | 1,143 [0,354; 3,687] p=0,8232 | 7,1% [-54,1%; 68,3%] p=0,8190 | 1,122 [0,202; 6,219] p=0,8953 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 75/151 (49,7%) | 40,444 [29,766; 52,764] | 47/134 (35,1%) | NA [37,881; NA] | 1,827 [1,134; 2,944] p=0,0131 | 1,416 [1,069; 1,875] p=0,0152 | 14,6% [3,2%; 25,9%] p=0,0117 | 1,194 [0,828; 1,720] p=0,3419 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 68/145 (46,9%) | 43,269 [30,094; 67,844] | 58/167 (34,7%) | 40,641 [35,877; NA] | 1,660 [1,052; 2,618] p=0,0292 | 1,350 [1,030; 1,770] p=0,0296 | 12,2% [1,3%; 23,0%] p=0,0282 | 1,114 [0,782; 1,585] p=0,5502 |
| ≥90 ml/min | 29/61 (47,5%) | 44,550 [22,538; NA] | 24/60 (40,0%) | NA [18,300; NA] | 1,359 [0,661; 2,794] p=0,4051 | 1,189 [0,791; 1,785] p=0,4054 | 7,5% [-10,1%; 25,2%] p=0,4017 | 1,072 [0,624; 1,842] p=0,8014 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 158/332 (47,6%) | 40,542 [34,103; 52,764] | 121/336 (36,0%) | 45,372 [37,881; NA] | 1,613 [1,184; 2,200] p=0,0024 | 1,322 [1,102; 1,585] p=0,0027 | 11,6% [4,1%; 19,0%] p=0,0023 | 1,118 [0,881; 1,417] p=0,3585 |
| beeinträchtigt | 18/31 (58,1%) | 29,437 [13,536; 48,000] | 10/29 (34,5%) | NA [16,624; NA] | 2,631 [0,924; 7,492] p=0,0696 | 1,684 [0,939; 3,020] p=0,0804 | 23,6% [-0,9%; 48,1%] p=0,0594 | 1,750 [0,805; 3,803] p=0,1577 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 148/301 (49,2%) | 37,290 [31,310; 45,996] | 110/304 (36,2%) | 45,372 [37,881; NA] | 1,706 [1,232; 2,362] p=0,0013 | 1,359 [1,126; 1,641] p=0,0014 | 13,0% [5,2%; 20,8%] p=0,0011 | 1,213 [0,947; 1,553] p=0,1262 |
| Nicht EMA-Population | 28/63 (44,4%) | 48,164 [29,766; NA] | 21/61 (34,4%) | NA [27,105; NA] | 1,524 [0,738; 3,147] p=0,2559 | 1,291 [0,829; 2,010] p=0,2583 | 10,0% [-7,1%; 27,1%] p=0,2511 | 0,926 [0,525; 1,635] p=0,7914 |

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - SOCAnhang 4-J Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE – Signifikante SOC* (MedDRA)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 327/364 (89,8%) | 1,216 [0,953; 1,708] | 285/365 (78,1%) | 2,760 [1,676; 3,713] | 2,500 [1,638; 3,815] p<0,0001 | 1,150 [1,079; 1,226] p<0,0001 | 11,7% [6,5%; 17,0%] p<0,0001 | 1,444 [1,228; 1,698] p<0,0001 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 169/188 (89,9%) | 1,183 [0,723; 1,676] | 150/193 (77,7%) | 3,713 [1,577; 5,191] | 2,550 [1,423; 4,568] p=0,0013 | 1,157 [1,058; 1,265] p=0,0014 | 12,2% [4,9%; 19,5%] p=0,0011 | 1,572 [1,260; 1,962] p<0,0001 |
| weiblich | 158/176 (89,8%) | 1,380 [0,854; 2,333] | 135/172 (78,5%) | 2,136 [1,216; 3,023] | 2,406 [1,309; 4,420] p=0,0040 | 1,144 [1,042; 1,255] p=0,0045 | 11,3% [3,7%; 18,9%] p=0,0036 | 1,238 [0,983; 1,558] p=0,0695 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 187/207 (90,3%) | 1,413 [0,920; 2,333] | 156/206 (75,7%) | 2,825 [1,314; 5,191] | 2,997 [1,711; 5,249] p<0,0001 | 1,193 [1,091; 1,304] p=0,0001 | 14,6% [7,5%; 21,7%] p<0,0001 | 1,416 [1,144; 1,751] p=0,0014 |
| Alter ≥75 Jahre | 140/157 (89,2%) | 1,183 [0,657; 1,676] | 129/159 (81,1%) | 2,431 [1,413; 4,172] | 1,915 [1,009; 3,637] p=0,0450 | 1,099 [1,002; 1,206] p=0,0457 | 8,0% [0,3%; 15,8%] p=0,0430 | 1,356 [1,067; 1,725] p=0,0128 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 298/334 (89,2%) | 1,248 [0,953; 1,741] | 261/335 (77,9%) | 2,398 [1,413; 3,713] | 2,347 [1,524; 3,613] p<0,0001 | 1,145 [1,070; 1,226] p<0,0001 | 11,3% [5,8%; 16,9%] p<0,0001 | 1,375 [1,164; 1,624] p=0,0002 |
| andere | 29/30 (96,7%) | 0,936 [0,131; 1,971] | 24/30 (80,0%) | 3,023 [1,314; 5,421] | 7,250 [0,815; 64,457] p=0,0462 | 1,208 [0,998; 1,462] p=0,0520 | 16,7% [1,0%; 32,4%] p=0,0373 | 1,488 [0,861; 2,573] p=0,1544 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 92/99 (92,9%) | 0,624 [0,493; 0,953] | 84/99 (84,8%) | 1,314 [0,920; 2,825] | 2,347 [0,913; 6,036] p=0,0712 | 1,095 [0,992; 1,210] p=0,0729 | 8,1% [-0,6%; 16,8%] p=0,0681 | 1,379 [1,025; 1,857] p=0,0339 |
| andere | 235/265 (88,7%) | 1,643 [1,183; 2,300] | 201/266 (75,6%) | 3,121 [1,906; 5,421] | 2,533 [1,580; 4,060] p<0,0001 | 1,174 [1,083; 1,272] p=0,0001 | 13,1% [6,7%; 19,5%] p<0,0001 | 1,410 [1,167; 1,702] p=0,0004 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,329 [0,033; 9,791] | 4/4 (100,0%) | 1,676 [0,329; 4,468] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,957 [0,254; 3,607] p=0,9485 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 135/151 (89,4%) | 1,183 [0,723; 2,037] | 104/134 (77,6%) | 2,431 [1,314; 4,632] | 2,434 [1,260; 4,702] p=0,0070 | 1,152 [1,036; 1,281] p=0,0091 | 11,8% [3,2%; 20,4%] p=0,0072 | 1,324 [1,025; 1,710] p=0,0315 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 131/145 (90,3%) | 1,347 [0,887; 1,873] | 135/167 (80,8%) | 2,760 [1,347; 4,632] | 2,218 [1,132; 4,345] p=0,0184 | 1,118 [1,020; 1,224] p=0,0167 | 9,5% [1,8%; 17,2%] p=0,0151 | 1,344 [1,056; 1,711] p=0,0164 |
| ≥90 ml/min | 54/61 (88,5%) | 1,413 [0,493; 2,760] | 42/60 (70,0%) | 4,172 [1,183; 12,649] | 3,306 [1,264; 8,649] p=0,0122 | 1,265 [1,047; 1,527] p=0,0147 | 18,5% [4,4%; 32,6%] p=0,0100 | 1,719 [1,145; 2,581] p=0,0089 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | 297/332 (89,5%) | 1,248 [0,953; 1,873] | 258/336 (76,8%) | 2,825 [1,873; 4,468] | 2,565 [1,665; 3,953] p<0,0001 | 1,165 [1,087; 1,249] p<0,0001 | 12,7% [7,1%; 18,3%] p<0,0001 | 1,404 [1,188; 1,659] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 29/31 (93,5%) | 0,559 [0,033; 1,643] | 27/29 (93,1%) | 0,920 [0,361; 1,807] | 1,074 [0,141; 8,169] p=0,9454 | 1,005 [0,877; 1,151] p=0,9450 | 0,4% [-12,2%; 13,1%] p=0,9450 | 1,265 [0,745; 2,149] p=0,3846 |
| Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 272/301 (90,4%) | 1,183 [0,723; 1,413] | 243/304 (79,9%) | 2,760 [1,676; 3,713] | 2,354 [1,465; 3,785] p=0,0003 | 1,130 [1,057; 1,209] p=0,0004 | 10,4% [4,8%; 16,0%] p=0,0003 | 1,445 [1,215; 1,718] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 55/63 (87,3%) | 2,530 [0,953; 6,505] | 42/61 (68,9%) | 3,023 [0,920; 16,559] | 3,110 [1,241; 7,793] p=0,0132 | 1,268 [1,045; 1,538] p=0,0161 | 18,4% [4,2%; 32,7%] p=0,0111 | 1,265 [0,846; 1,891] p=0,2520 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 295/364 (81,0%) | 1,216 [0,723; 1,807] | 252/365 (69,0%) | 5,421 [3,778; 8,575] | 1,962 [1,385; 2,779] p=0,0001 | 1,176 [1,082; 1,279] p=0,0001 | 12,2% [6,0%; 18,3%] p=0,0001 | 1,423 [1,199; 1,689] p<0,0001 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 148/188 (78,7%) | 0,805 [0,690; 1,873] | 128/193 (66,3%) | 5,060 [3,253; 12,912] | 1,879 [1,187; 2,975] p=0,0068 | 1,187 [1,048; 1,345] p=0,0072 | 12,4% [3,5%; 21,3%] p=0,0061 | 1,434 [1,131; 1,818] p=0,0029 |
| weiblich | 147/176 (83,5%) | 1,561 [0,723; 2,398] | 124/172 (72,1%) | 5,552 [3,614; 10,086] | 1,962 [1,167; 3,298] p=0,0103 | 1,159 [1,034; 1,298] p=0,0113 | 11,4% [2,8%; 20,1%] p=0,0097 | 1,311 [1,031; 1,666] p=0,0272 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 159/207 (76,8%) | 1,873 [0,887; 4,665] | 131/206 (63,6%) | 11,105 [4,632; 13,864] | 1,896 [1,234; 2,915] p=0,0033 | 1,208 [1,063; 1,372] p=0,0037 | 13,2% [4,5%; 22,0%] p=0,0030 | 1,344 [1,065; 1,695] p=0,0126 |
| Alter ≥75 Jahre | 136/157 (86,6%) | 0,723 [0,657; 1,577] | 121/159 (76,1%) | 3,614 [1,840; 5,060] | 2,034 [1,131; 3,656] p=0,0166 | 1,138 [1,023; 1,266] p=0,0173 | 10,5% [2,0%; 19,0%] p=0,0153 | 1,462 [1,144; 1,870] p=0,0024 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 269/334 (80,5%) | 1,610 [0,723; 2,398] | 233/335 (69,6%) | 5,060 [3,745; 8,049] | 1,812 [1,268; 2,589] p=0,0010 | 1,158 [1,060; 1,265] p=0,0011 | 11,0% [4,5%; 17,5%] p=0,0009 | 1,325 [1,111; 1,580] p=0,0017 |
| andere | 26/30 (86,7%) | 0,460 [0,230; 0,690] | 19/30 (63,3%) | 11,992 [1,544; 34,727] | 3,763 [1,038; 13,646] p=0,0385 | 1,368 [1,007; 1,859] p=0,0448 | 23,3% [2,2%; 44,4%] p=0,0302 | 2,266 [1,243; 4,134] p=0,0076 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 83/99 (83,8%) | 0,723 [0,559; 1,610] | 67/99 (67,7%) | 3,778 [1,643; 10,809] | 2,478 [1,254; 4,895] p=0,0081 | 1,239 [1,054; 1,456] p=0,0093 | 16,2% [4,4%; 27,9%] p=0,0069 | 1,517 [1,098; 2,096] p=0,0116 |
| andere | 212/265 (80,0%) | 1,643 [0,723; 3,187] | 185/266 (69,5%) | 6,012 [3,811; 10,086] | 1,751 [1,176; 2,609] p=0,0056 | 1,150 [1,041; 1,271] p=0,0059 | 10,5% [3,1%; 17,8%] p=0,0052 | 1,325 [1,087; 1,615] p=0,0053 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,394 [0,033; 0,723] | 4/4 (100,0%) | 3,285 [0,230; 34,727] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 7,613 [0,897; 64,597] p=0,0628 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 133/151 (88,1%) | 0,723 [0,657; 1,577] | 101/134 (75,4%) | 2,825 [1,643; 4,830] | 2,414 [1,286; 4,532] p=0,0053 | 1,169 [1,044; 1,309] p=0,0070 | 12,7% [3,8%; 21,6%] p=0,0053 | 1,387 [1,070; 1,798] p=0,0134 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 107/145 (73,8%) | 2,563 [0,920; 6,144] | 110/167 (65,9%) | 7,359 [3,778; 12,813] | 1,459 [0,895; 2,380] p=0,1299 | 1,120 [0,968; 1,296] p=0,1273 | 7,9% [-2,2%; 18,1%] p=0,1258 | 1,195 [0,915; 1,562] p=0,1906 |
| ≥90 ml/min | 48/61 (78,7%) | 1,643 [0,723; 4,402] | 37/60 (61,7%) | 13,864 [5,060; 30,719] | 2,295 [1,027; 5,128] p=0,0414 | 1,276 [1,005; 1,620] p=0,0451 | 17,0% [1,0%; 33,1%] p=0,0374 | 1,713 [1,113; 2,637] p=0,0144 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 268/332 (80,7%) | 1,610 [0,723; 2,398] | 227/336 (67,6%) | 5,979 [3,844; 10,513] | 2,011 [1,409; 2,870] p=0,0001 | 1,195 [1,091; 1,308] p=0,0001 | 13,2% [6,6%; 19,7%] p<0,0001 | 1,397 [1,170; 1,668] p=0,0002 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 26/31 (83,9%) | 0,690 [0,460; 0,723] | 25/29 (86,2%) | 1,610 [0,657; 4,632] | 0,832 [0,200; 3,459] p=0,8017 | 0,973 [0,787; 1,203] p=0,7997 | -2,3% [-20,4%; 15,7%] p=0,7996 | 1,205 [0,691; 2,100] p=0,5112 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 246/301 (81,7%) | 0,887 [0,690; 1,643] | 215/304 (70,7%) | 4,632 [3,614; 7,589] | 1,852 [1,263; 2,715] p=0,0015 | 1,156 [1,056; 1,264] p=0,0016 | 11,0% [4,3%; 17,7%] p=0,0013 | 1,410 [1,174; 1,694] p=0,0002 |
| Nicht EMA-Population | 49/63 (77,8%) | 3,187 [0,723; 8,772] | 37/61 (60,7%) | 9,528 [1,971; 19,318] | 2,270 [1,035; 4,979] p=0,0395 | 1,282 [1,007; 1,632] p=0,0435 | 17,1% [1,1%; 33,1%] p=0,0358 | 1,293 [0,841; 1,988] p=0,2412 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 267/364 (73,4%) | 4,632 [2,793; 7,294] | 179/365 (49,0%) | 19,384 [12,715; 31,310] | 2,955 [2,152; 4,059] p<0,0001 | 1,495 [1,326; 1,686] p<0,0001 | 24,3% [17,5%; 31,0%] p<0,0001 | 1,818 [1,499; 2,204] p<0,0001 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 136/188 (72,3%) | 4,172 [1,446; 6,604] | 95/193 (49,2%) | 17,281 [11,959; 43,828] | 2,698 [1,762; 4,132] p<0,0001 | 1,470 [1,242; 1,739] p<0,0001 | 23,1% [13,6%; 32,6%] p<0,0001 | 1,867 [1,436; 2,427] p<0,0001 |
| weiblich | 131/176 (74,4%) | 5,552 [2,727; 12,222] | 84/172 (48,8%) | 22,407 [11,893; 36,764] | 3,050 [1,941; 4,791] p<0,0001 | 1,524 [1,278; 1,817] p<0,0001 | 25,6% [15,7%; 35,5%] p<0,0001 | 1,678 [1,274; 2,209] p=0,0002 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 162/207 (78,3%) | 3,285 [1,117; 5,552] | 101/206 (49,0%) | 22,407 [11,663; 48,821] | 3,743 [2,438; 5,745] p<0,0001 | 1,596 [1,365; 1,867] p<0,0001 | 29,2% [20,4%; 38,1%] p<0,0001 | 1,975 [1,539; 2,534] p<0,0001 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter \geq 75 Jahre | 105/157 (66,9%) | 7,294 [3,647; 13,799] | 78/159 (49,1%) | 17,281 [11,893; 36,172] | 2,097 [1,330; 3,305] p=0,0014 | 1,363 [1,124; 1,653] p=0,0016 | 17,8% [7,1%; 28,5%] p=0,0011 | 1,531 [1,141; 2,053] p=0,0045 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 242/334 (72,5%) | 4,895 [2,793; 8,312] | 164/335 (49,0%) | 22,407 [13,963; 36,107] | 2,743 [1,988; 3,784] p<0,0001 | 1,480 [1,302; 1,682] p<0,0001 | 23,5% [16,3%; 30,7%] p<0,0001 | 1,773 [1,454; 2,163] p<0,0001 |
| andere | 25/30 (83,3%) | 1,281 [0,230; 10,842] | 15/30 (50,0%) | 11,663 [2,464; NA] | 5,000 [1,510; 16,560] p=0,0066 | 1,667 [1,126; 2,467] p=0,0106 | 33,3% [11,0%; 55,6%] p=0,0034 | 1,806 [0,949; 3,437] p=0,0716 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 89/99 (89,9%) | 0,789 [0,230; 2,103] | 61/99 (61,6%) | 7,392 [4,074; 10,809] | 5,544 [2,570; 11,962] p<0,0001 | 1,459 [1,232; 1,728] p<0,0001 | 28,3% [17,0%; 39,6%] p<0,0001 | 2,128 [1,533; 2,953] p<0,0001 |
| andere | 178/265 (67,2%) | 10,349 [5,092; 14,522] | 118/266 (44,4%) | 31,310 [18,168; 50,530] | 2,566 [1,804; 3,651] p<0,0001 | 1,514 [1,292; 1,775] p<0,0001 | 22,8% [14,6%; 31,0%] p<0,0001 | 1,702 [1,348; 2,149] p<0,0001 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 8,312 [1,676; NA] | 2/4 (50,0%) | NA [0,033; NA] | 1,333 [0,113; 15,704] p=0,8273 | 1,143 [0,354; 3,687] p=0,8232 | 7,1% [-54,1%; 68,3%] p=0,8190 | 1,462 [0,264; 8,088] p=0,6631 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 106/151 (70,2%) | 8,378 [2,431; 12,517] | 63/134 (47,0%) | 24,378 [11,992; 36,172] | 2,655 [1,632; 4,318] p<0,0001 | 1,493 [1,213; 1,838] p=0,0002 | 23,2% [12,0%; 34,3%] p<0,0001 | 1,659 [1,213; 2,268] p=0,0015 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 111/145 (76,6%) | 4,370 [1,708; 6,209] | 88/167 (52,7%) | 15,639 [9,101; 43,828] | 2,931 [1,796; 4,783] p<0,0001 | 1,453 [1,226; 1,721] p<0,0001 | 23,9% [13,6%; 34,1%] p<0,0001 | 1,730 [1,307; 2,289] p=0,0001 |
| \geq 90 ml/min | 46/61 (75,4%) | 1,478 [0,230; 10,349] | 26/60 (43,3%) | 36,764 [12,649; NA] | 4,010 [1,848; 8,703] p=0,0003 | 1,740 [1,260; 2,403] p=0,0008 | 32,1% [15,5%; 48,6%] p=0,0001 | 2,355 [1,452; 3,821] p=0,0005 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 245/332 (73,8%) | 4,698 [2,924; 8,312] | 164/336 (48,8%) | 22,407 [13,963; 36,172] | 2,953 [2,134; 4,087] p<0,0001 | 1,512 [1,332; 1,716] p<0,0001 | 25,0% [17,8%; 32,1%] p<0,0001 | 1,795 [1,473; 2,189] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 21/31 (67,7%) | 0,789 [0,066; 29,175] | 15/29 (51,7%) | 12,715 [1,741; NA] | 1,960 [0,687; 5,588] p=0,2095 | 1,310 [0,854; 2,008] p=0,2160 | 16,0% [-8,5%; 40,5%] p=0,2005 | 1,584 [0,808; 3,104] p=0,1801 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 220/301 (73,1%) | 4,435 [2,793; 7,129] | 149/304 (49,0%) | 18,168 [12,649; 36,107] | 2,825 [2,011; 3,969] p<0,0001 | 1,491 [1,305; 1,704] p<0,0001 | 24,1% [16,5%; 31,6%] p<0,0001 | 1,809 [1,469; 2,228] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 47/63 (74,6%) | 5,717 [0,789; 17,051] | 30/61 (49,2%) | 22,407 [6,867; NA] | 3,035 [1,423; 6,474] p=0,0037 | 1,517 [1,132; 2,033] p=0,0053 | 25,4% [8,9%; 41,9%] p=0,0026 | 1,680 [1,060; 2,662] p=0,0272 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 246/364 (67,6%) | 6,505 [4,140; 10,546] | 197/365 (54,0%) | 17,478 [11,433; 30,916] | 1,783 [1,318; 2,412] p=0,0001 | 1,252 [1,113; 1,409] p=0,0002 | 13,6% [6,6%; 20,6%] p=0,0001 | 1,415 [1,169; 1,713] p=0,0004 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 125/188 (66,5%) | 5,487 [2,825; 11,926] | 101/193 (52,3%) | 28,025 [16,591; 36,370] | 1,807 [1,194; 2,735] p=0,0050 | 1,271 [1,073; 1,504] p=0,0054 | 14,2% [4,4%; 23,9%] p=0,0045 | 1,418 [1,091; 1,844] p=0,0091 |
| weiblich | 121/176 (68,8%) | 7,852 [4,140; 12,616] | 96/172 (55,8%) | 12,485 [8,246; 28,649] | 1,742 [1,124; 2,700] p=0,0129 | 1,232 [1,043; 1,454] p=0,0139 | 12,9% [2,8%; 23,0%] p=0,0120 | 1,269 [0,971; 1,660] p=0,0816 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 144/207 (69,6%) | 7,129 [4,172; 11,860] | 103/206 (50,0%) | 30,916 [11,499; 40,444] | 2,286 [1,528; 3,419] p<0,0001 | 1,391 [1,181; 1,639] p<0,0001 | 19,6% [10,3%; 28,8%] p<0,0001 | 1,507 [1,170; 1,941] p=0,0015 |
| Alter ≥75 Jahre | 102/157 (65,0%) | 5,585 [1,906; 14,226] | 94/159 (59,1%) | 14,686 [7,491; 28,025] | 1,282 [0,813; 2,022] p=0,2849 | 1,099 [0,924; 1,306] p=0,2849 | 5,8% [-4,8%; 16,5%] p=0,2831 | 1,161 [0,877; 1,538] p=0,2973 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 229/334 (68,6%) | 6,177 [4,074; 10,053] | 177/335 (52,8%) | 22,308 [11,959; 31,770] | 1,947 [1,420; 2,668] p<0,0001 | 1,298 [1,146; 1,470] p<0,0001 | 15,7% [8,4%; 23,0%] p<0,0001 | 1,415 [1,163; 1,722] p=0,0005 |
| andere | 17/30 (56,7%) | 11,860 [0,953; NA] | 20/30 (66,7%) | 5,552 [2,464; 41,955] | 0,654 [0,229; 1,864] p=0,4296 | 0,850 [0,568; 1,271] p=0,4286 | -10,0% [-34,5%; 14,5%] p=0,4232 | 0,829 [0,433; 1,586] p=0,5704 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 81/99 (81,8%) | 1,183 [0,953; 2,628] | 64/99 (64,6%) | 7,491 [3,450; 13,832] | 2,461 [1,277; 4,743] p=0,0065 | 1,266 [1,065; 1,504] p=0,0075 | 17,2% [5,1%; 29,3%] p=0,0054 | 1,594 [1,146; 2,218] p=0,0056 |
| andere | 165/265 (62,3%) | 13,832 [7,425; 20,468] | 133/266 (50,0%) | 28,649 [16,591; 36,370] | 1,650 [1,168; 2,331] p=0,0044 | 1,245 [1,069; 1,450] p=0,0048 | 12,3% [3,9%; 20,6%] p=0,0041 | 1,286 [1,023; 1,616] p=0,0312 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 5/7 (71,4%) | 0,953 [0,033; NA] | 3/4 (75,0%) | 19,828 [1,610; NA] | 0,833 [0,051; 13,633] p=0,9029 | 0,952 [0,457; 1,985] p=0,8964 | -3,6% [-57,6%; 50,5%] p=0,8969 | 3,686 [0,654; 20,767] p=0,1392 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 98/151 (64,9%) | 2,825 [1,840; 10,546] | 79/134 (59,0%) | 9,002 [5,224; 33,150] | 1,287 [0,797; 2,080] p=0,3026 | 1,101 [0,916; 1,323] p=0,3051 | 5,9% [-5,3%; 17,2%] p=0,3017 | 1,152 [0,856; 1,550] p=0,3510 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 98/145 (67,6%) | 11,860 [5,224; 18,825] | 81/167 (48,5%) | 28,025 [14,686; 48,000] | 2,214 [1,395; 3,512] p=0,0007 | 1,393 [1,149; 1,690] p=0,0007 | 19,1% [8,3%; 29,8%] p=0,0005 | 1,464 [1,090; 1,966] p=0,0112 |
| ≥90 ml/min | 45/61 (73,8%) | 5,749 [2,563; 10,053] | 34/60 (56,7%) | 10,086 [5,027; 31,244] | 2,151 [1,000; 4,625] p=0,0491 | 1,302 [0,997; 1,700] p=0,0529 | 17,1% [0,4%; 33,8%] p=0,0448 | 1,418 [0,908; 2,214] p=0,1247 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 226/332 (68,1%) | 6,012 [4,074; 10,546] | 178/336 (53,0%) | 18,793 [11,959; 31,244] | 1,893 [1,381; 2,593] p<0,0001 | 1,285 [1,134; 1,456] p<0,0001 | 15,1% [7,8%; 22,4%] p<0,0001 | 1,382 [1,135; 1,682] p=0,0013 |
| beeinträchtigt | 20/31 (64,5%) | 8,312 [0,986; 18,628] | 19/29 (65,5%) | 6,341 [2,070; 35,023] | 0,957 [0,331; 2,767] p=0,9358 | 0,985 [0,679; 1,427] p=0,9352 | -1,0% [-25,1%; 23,1%] p=0,9352 | 1,141 [0,607; 2,142] p=0,6826 |
| Jegliche UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 208/301 (69,1%) | 5,585 [3,680; 9,659] | 168/304 (55,3%) | 17,446 [10,185; 28,649] | 1,811 [1,298; 2,526] p=0,0005 | 1,250 [1,102; 1,419] p=0,0005 | 13,8% [6,2%; 21,5%] p=0,0004 | 1,374 [1,121; 1,684] p=0,0022 |
| Nicht EMA-Population | 38/63 (60,3%) | 10,710 [2,760; 46,784] | 29/61 (47,5%) | 30,916 [6,012; NA] | 1,677 [0,823; 3,419] p=0,1552 | 1,269 [0,911; 1,767] p=0,1588 | 12,8% [-4,6%; 30,2%] p=0,1503 | 1,266 [0,780; 2,056] p=0,3393 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 198/364 (54,4%) | 19,450 [12,813; 29,996] | 202/365 (55,3%) | 12,255 [7,524; 17,938] | 0,959 [0,716; 1,283] p=0,7763 | 0,981 [0,860; 1,120] p=0,7768 | -1,0% [-8,3%; 6,2%] p=0,7765 | 0,816 [0,669; 0,995] p=0,0442 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 102/188 (54,3%) | 19,450 [11,335; 30,094] | 101/193 (52,3%) | 14,719 [6,571; 26,579] | 1,080 [0,722; 1,616] p=0,7071 | 1,037 [0,859; 1,251] p=0,7067 | 1,9% [-8,1%; 11,9%] p=0,7066 | 0,846 [0,642; 1,115] p=0,2363 |
| weiblich | 96/176 (54,5%) | 18,431 [11,072; 45,634] | 101/172 (58,7%) | 12,090 [7,162; 23,359] | 0,844 [0,552; 1,290] p=0,4327 | 0,929 [0,773; 1,117] p=0,4323 | -4,2% [-14,6%; 6,2%] p=0,4315 | 0,793 [0,598; 1,050] p=0,1059 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 121/207 (58,5%) | 17,873 [11,072; 27,729] | 116/206 (56,3%) | 9,791 [6,275; 16,559] | 1,092 [0,739; 1,613] p=0,6600 | 1,038 [0,879; 1,226] p=0,6597 | 2,1% [-7,4%; 11,7%] p=0,6596 | 0,847 [0,656; 1,094] p=0,2035 |
| Alter ≥75 Jahre | 77/157 (49,0%) | 22,932 [11,532; NA] | 86/159 (54,1%) | 15,704 [7,425; 28,222] | 0,817 [0,525; 1,271] p=0,3705 | 0,907 [0,732; 1,123] p=0,3707 | -5,0% [-16,1%; 6,0%] p=0,3691 | 0,771 [0,566; 1,052] p=0,1013 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 185/334 (55,4%) | 17,873 [11,532; 27,729] | 184/335 (54,9%) | 13,339 [7,622; 20,665] | 1,019 [0,751; 1,382] p=0,9041 | 1,008 [0,880; 1,156] p=0,9040 | 0,5% [-7,1%; 8,0%] p=0,9040 | 0,859 [0,700; 1,054] p=0,1447 |
| andere | 13/30 (43,3%) | 48,723 [11,992; NA] | 18/30 (60,0%) | 7,458 [1,577; 37,914] | 0,510 [0,183; 1,424] p=0,2002 | 0,722 [0,437; 1,194] p=0,2046 | -16,7% [-41,6%; 8,3%] p=0,1902 | 0,452 [0,216; 0,943] p=0,0345 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 52/99 (52,5%) | 22,144 [7,754; 48,723] | 58/99 (58,6%) | 11,762 [4,172; 24,312] | 0,782 [0,446; 1,372] p=0,3920 | 0,897 [0,698; 1,151] p=0,3919 | -6,1% [-19,9%; 7,8%] p=0,3899 | 0,697 [0,478; 1,016] p=0,0601 |
| andere | 146/265 (55,1%) | 18,431 [11,992; 29,010] | 144/266 (54,1%) | 13,339 [7,458; 23,359] | 1,039 [0,739; 1,463] p=0,8245 | 1,018 [0,872; 1,188] p=0,8244 | 1,0% [-7,5%; 9,4%] p=0,8244 | 0,865 [0,687; 1,090] p=0,2197 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,066; NA] | 3/4 (75,0%) | 1,298 [0,033; NA] | 0,133 [0,008; 2,181] p=0,1561 | 0,381 [0,104; 1,399] p=0,1459 | -46,4% [-100%; 7,6%] p=0,0894 | 0,243 [0,039; 1,514] p=0,1296 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 76/151 (50,3%) | 22,965 [15,737; NA] | 80/134 (59,7%) | 10,448 [6,275; 23,359] | 0,684 [0,427; 1,094] p=0,1133 | 0,843 [0,683; 1,041] p=0,1125 | -9,4% [-20,9%; 2,1%] p=0,1107 | 0,682 [0,498; 0,936] p=0,0176 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 83/145 (57,2%) | 13,437 [10,546; 30,324] | 85/167 (50,9%) | 15,441 [7,622; 32,066] | 1,291 [0,826; 2,020] p=0,2631 | 1,125 [0,916; 1,380] p=0,2612 | 6,3% [-4,7%; 17,4%] p=0,2610 | 0,961 [0,709; 1,304] p=0,7999 |
| ≥90 ml/min | 37/61 (60,7%) | 11,335 [3,483; 48,296] | 34/60 (56,7%) | 11,762 [2,333; 21,421] | 1,179 [0,571; 2,432] p=0,6573 | 1,070 [0,793; 1,444] p=0,6564 | 4,0% [-13,5%; 21,5%] p=0,6557 | 0,875 [0,548; 1,398] p=0,5763 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 180/332 (54,2%) | 19,581 [12,945; 33,873] | 187/336 (55,7%) | 12,090 [7,524; 19,745] | 0,944 [0,696; 1,280] p=0,7090 | 0,974 [0,849; 1,118] p=0,7089 | -1,4% [-9,0%; 6,1%] p=0,7088 | 0,794 [0,646; 0,975] p=0,0280 |
| beeinträchtigt | 17/31 (54,8%) | 10,875 [2,333; NA] | 15/29 (51,7%) | 13,339 [3,910; NA] | 1,133 [0,411; 3,128] p=0,8106 | 1,060 [0,659; 1,705] p=0,8094 | 3,1% [-22,1%; 28,4%] p=0,8090 | 1,083 [0,541; 2,169] p=0,8226 |
| Jegliche UE – Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 157/301 (52,2%) | 22,078 [12,912; 39,359] | 165/304 (54,3%) | 12,255 [7,458; 21,421] | 0,918 [0,667; 1,264] p=0,6021 | 0,961 [0,828; 1,116] p=0,6020 | -2,1% [-10,1%; 5,8%] p=0,6018 | 0,813 [0,653; 1,013] p=0,0651 |
| Nicht EMA-Population | 41/63 (65,1%) | 13,437 [9,692; 29,996] | 37/61 (60,7%) | 9,298 [4,435; 24,903] | 1,209 [0,583; 2,507] p=0,6116 | 1,073 [0,818; 1,407] p=0,6110 | 4,4% [-12,6%; 21,4%] p=0,6100 | 0,817 [0,522; 1,279] p=0,3772 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Untersuchungen | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 182/364 (50,0%) | 29,864 [16,591; 45,996] | 128/365 (35,1%) | NA [43,630; NA] | 1,833 [1,365; 2,461] p<0,0001 | 1,427 [1,198; 1,699] p<0,0001 | 14,9% [7,8%; 22,1%] p<0,0001 | 1,408 [1,121; 1,768] p=0,0033 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 104/188 (55,3%) | 18,924 [12,025; 33,150] | 64/193 (33,2%) | NA [43,630; NA] | 2,496 [1,647; 3,780] p<0,0001 | 1,668 [1,315; 2,116] p<0,0001 | 22,2% [12,4%; 31,9%] p<0,0001 | 1,748 [1,280; 2,386] p=0,0004 |
| weiblich | 78/176 (44,3%) | NA [29,470; NA] | 64/172 (37,2%) | NA [28,320; NA] | 1,343 [0,875; 2,063] p=0,1779 | 1,191 [0,923; 1,537] p=0,1793 | 7,1% [-3,2%; 17,4%] p=0,1760 | 1,110 [0,797; 1,547] p=0,5374 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 101/207 (48,8%) | 34,727 [16,591; NA] | 75/206 (36,4%) | NA [34,037; NA] | 1,664 [1,123; 2,467] p=0,0110 | 1,340 [1,067; 1,684] p=0,0119 | 12,4% [2,9%; 21,8%] p=0,0103 | 1,337 [0,991; 1,803] p=0,0572 |
| Alter ≥75 Jahre | 81/157 (51,6%) | 20,304 [12,912; 46,357] | 53/159 (33,3%) | NA [43,072; NA] | 2,132 [1,353; 3,359] p=0,0010 | 1,548 [1,185; 2,021] p=0,0013 | 18,3% [7,5%; 29,0%] p=0,0008 | 1,505 [1,064; 2,129] p=0,0208 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 169/334 (50,6%) | 29,470 [15,606; 45,996] | 118/335 (35,2%) | NA [43,630; NA] | 1,884 [1,381; 2,569] p<0,0001 | 1,436 [1,200; 1,719] p<0,0001 | 15,4% [8,0%; 22,8%] p<0,0001 | 1,415 [1,118; 1,790] p=0,0039 |
| andere | 13/30 (43,3%) | 33,577 [16,591; NA] | 10/30 (33,3%) | 40,739 [24,641; NA] | 1,529 [0,536; 4,361] p=0,4296 | 1,300 [0,678; 2,492] p=0,4294 | 10,0% [-14,5%; 34,5%] p=0,4232 | 1,328 [0,582; 3,030] p=0,5006 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 59/99 (59,6%) | 12,682 [6,899; 20,205] | 31/99 (31,3%) | NA [29,207; NA] | 3,235 [1,804; 5,804] p<0,0001 | 1,903 [1,363; 2,657] p=0,0002 | 28,3% [15,0%; 41,6%] p<0,0001 | 2,031 [1,314; 3,140] p=0,0014 |
| andere | 123/265 (46,4%) | 39,885 [27,302; NA] | 97/266 (36,5%) | NA [43,072; NA] | 1,509 [1,066; 2,136] p=0,0201 | 1,273 [1,037; 1,562] p=0,0209 | 9,9% [1,6%; 18,3%] p=0,0193 | 1,225 [0,938; 1,599] p=0,1358 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [2,004; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [0,493; NA] | 1,200 [0,073; 19,631] p=0,9029 | 1,143 [0,145; 8,987] p=0,8990 | 3,6% [-50,5%; 57,6%] p=0,8969 | 1,336 [0,118; 15,111] p=0,8150 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 74/151 (49,0%) | 33,577 [11,598; NA] | 50/134 (37,3%) | NA [22,735; NA] | 1,615 [1,005; 2,593] p=0,0473 | 1,313 [0,999; 1,726] p=0,0505 | 11,7% [0,3%; 23,1%] p=0,0449 | 1,254 [0,875; 1,796] p=0,2171 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 70/145 (48,3%) | 34,497 [16,723; NA] | 58/167 (34,7%) | NA [34,037; NA] | 1,754 [1,112; 2,766] p=0,0154 | 1,390 [1,064; 1,817] p=0,0159 | 13,5% [2,7%; 24,4%] p=0,0146 | 1,310 [0,924; 1,856] p=0,1294 |
| ≥90 ml/min | 36/61 (59,0%) | 12,912 [3,253; 40,739] | 19/60 (31,7%) | NA [19,384; NA] | 3,107 [1,474; 6,551] p=0,0026 | 1,864 [1,217; 2,855] p=0,0042 | 27,3% [10,3%; 44,4%] p=0,0017 | 2,139 [1,226; 3,733] p=0,0074 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 167/332 (50,3%) | 29,864 [16,559; 43,269] | 118/336 (35,1%) | NA [43,072; NA] | 1,870 [1,371; 2,551] p<0,0001 | 1,432 [1,196; 1,716] p<0,0001 | 15,2% [7,8%; 22,6%] p<0,0001 | 1,399 [1,105; 1,772] p=0,0053 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 21,060 [2,366; NA] | 10/29 (34,5%) | NA [3,680; NA] | 1,781 [0,629; 5,042] p=0,2790 | 1,403 [0,755; 2,607] p=0,2838 | 13,9% [-10,8%; 38,6%] p=0,2693 | 1,529 [0,687; 3,407] p=0,2985 |
| Jegliche UE – Untersuchungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 153/301 (50,8%) | 28,583 [13,602; 43,269] | 111/304 (36,5%) | NA [42,283; NA] | 1,797 [1,299; 2,488] p=0,0004 | 1,392 [1,157; 1,675] p=0,0005 | 14,3% [6,5%; 22,1%] p=0,0003 | 1,414 [1,107; 1,806] p=0,0055 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 29/63 (46,0%) | NA [18,661; NA] | 17/61 (27,9%) | NA [33,610; NA] | 2,208 [1,045; 4,662] p=0,0371 | 1,652 [1,018; 2,681] p=0,0422 | 18,2% [1,5%; 34,8%] p=0,0328 | 1,396 [0,766; 2,546] p=0,2758 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 154/364 (42,3%) | 44,419 [30,883; NA] | 147/365 (40,3%) | 28,156 [23,294; 33,807] | 1,086 [0,806; 1,464] p=0,5899 | 1,048 [0,883; 1,244] p=0,5884 | 2,0% [-5,1%; 9,0%] p=0,5882 | 0,780 [0,620; 0,981] p=0,0335 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 67/188 (35,6%) | NA [36,764; NA] | 84/193 (43,5%) | 23,918 [19,055; 30,259] | 0,719 [0,476; 1,085] p=0,1162 | 0,819 [0,637; 1,052] p=0,1178 | -7,9% [-17,7%; 1,9%] p=0,1143 | 0,585 [0,423; 0,809] p=0,0012 |
| weiblich | 87/176 (49,4%) | 34,628 [24,805; 53,651] | 63/172 (36,6%) | 35,384 [26,579; NA] | 1,691 [1,102; 2,596] p=0,0160 | 1,350 [1,054; 1,728] p=0,0173 | 12,8% [2,5%; 23,1%] p=0,0150 | 1,054 [0,761; 1,461] p=0,7514 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 100/207 (48,3%) | 32,953 [24,871; 53,651] | 92/206 (44,7%) | 25,725 [20,665; 30,259] | 1,158 [0,786; 1,705] p=0,4578 | 1,082 [0,879; 1,331] p=0,4577 | 3,6% [-6,0%; 13,3%] p=0,4569 | 0,769 [0,578; 1,023] p=0,0711 |
| Alter ≥75 Jahre | 54/157 (34,4%) | NA [42,349; NA] | 55/159 (34,6%) | 35,384 [25,528; NA] | 0,991 [0,623; 1,577] p=0,9708 | 0,994 [0,734; 1,347] p=0,9707 | -0,2% [-10,7%; 10,3%] p=0,9707 | 0,788 [0,540; 1,151] p=0,2186 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 142/334 (42,5%) | 44,419 [30,883; NA] | 134/335 (40,0%) | 28,780 [23,918; 35,384] | 1,109 [0,815; 1,509] p=0,5091 | 1,063 [0,887; 1,274] p=0,5090 | 2,5% [-4,9%; 10,0%] p=0,5087 | 0,810 [0,639; 1,028] p=0,0836 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 12/30 (40,0%) | 41,133 [24,181; NA] | 13/30 (43,3%) | 23,786 [6,374; NA] | 0,872 [0,312; 2,435] p=0,7951 | 0,923 [0,507; 1,681] p=0,7936 | -3,3% [-28,3%; 21,6%] p=0,7933 | 0,522 [0,234; 1,168] p=0,1138 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 37/99 (37,4%) | NA [26,875; NA] | 37/99 (37,4%) | 23,786 [15,211; NA] | 1,000 [0,562; 1,779] p=1,0000 | 1,000 [0,697; 1,434] p=1,0000 | 0,0% [-13,5%; 13,5%] p=1,0000 | 0,764 [0,482; 1,211] p=0,2518 |
| andere | 117/265 (44,2%) | 42,349 [30,850; NA] | 110/266 (41,4%) | 28,780 [23,918; 39,589] | 1,121 [0,795; 1,581] p=0,5151 | 1,068 [0,877; 1,300] p=0,5149 | 2,8% [-5,6%; 11,2%] p=0,5145 | 0,802 [0,617; 1,042] p=0,0987 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,099; NA] | 2/4 (50,0%) | 25,528 [3,187; NA] | 0,400 [0,031; 5,151] p=0,4980 | 0,571 [0,124; 2,632] p=0,4726 | -21,4% [-80,8%; 37,9%] p=0,4791 | 0,654 [0,092; 4,661] p=0,6716 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 54/151 (35,8%) | NA [36,764; NA] | 47/134 (35,1%) | 33,051 [21,355; NA] | 1,030 [0,634; 1,676] p=0,9039 | 1,020 [0,745; 1,396] p=0,9037 | 0,7% [-10,4%; 11,8%] p=0,9037 | 0,734 [0,494; 1,089] p=0,1241 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 77/145 (53,1%) | 26,710 [21,224; 41,133] | 76/167 (45,5%) | 27,762 [19,745; 33,807] | 1,356 [0,868; 2,118] p=0,1815 | 1,167 [0,931; 1,462] p=0,1802 | 7,6% [-3,5%; 18,7%] p=0,1796 | 0,934 [0,679; 1,285] p=0,6756 |
| ≥90 ml/min | 21/61 (34,4%) | NA [30,850; NA] | 22/60 (36,7%) | 28,156 [20,731; 36,107] | 0,907 [0,431; 1,910] p=0,7977 | 0,939 [0,581; 1,518] p=0,7969 | -2,2% [-19,3%; 14,8%] p=0,7968 | 0,609 [0,330; 1,123] p=0,1124 |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 139/332 (41,9%) | 49,478 [33,676; NA] | 136/336 (40,5%) | 28,485 [23,786; 34,168] | 1,059 [0,778; 1,441] p=0,7151 | 1,034 [0,863; 1,240] p=0,7149 | 1,4% [-6,1%; 8,9%] p=0,7148 | 0,760 [0,598; 0,964] p=0,0239 |
| beeinträchtigt | 14/31 (45,2%) | 28,550 [14,752; NA] | 11/29 (37,9%) | 17,446 [10,152; NA] | 1,348 [0,481; 3,779] p=0,5735 | 1,191 [0,650; 2,182] p=0,5726 | 7,2% [-17,6%; 32,1%] p=0,5689 | 1,022 [0,463; 2,259] p=0,9564 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Augenerkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 119/301 (39,5%) | 56,838 [33,676; NA] | 119/304 (39,1%) | 28,780 [23,294; 39,589] | 1,016 [0,734; 1,409] p=0,9218 | 1,010 [0,829; 1,231] p=0,9218 | 0,4% [-7,4%; 8,2%] p=0,9218 | 0,784 [0,607; 1,013] p=0,0628 |
| Nicht EMA-Population | 35/63 (55,6%) | 30,850 [23,064; 48,033] | 28/61 (45,9%) | 27,992 [17,347; 36,107] | 1,473 [0,726; 2,989] p=0,2843 | 1,210 [0,852; 1,719] p=0,2861 | 9,7% [-7,9%; 27,2%] p=0,2801 | 0,751 [0,454; 1,240] p=0,2630 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 44/364 (12,1%) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9%) | NA [NA; NA] | 2,654 [1,501; 4,691] p=0,0006 | 2,447 [1,444; 4,146] p=0,0009 | 7,2% [3,1%; 11,2%] p=0,0005 | 1,777 [1,021; 3,093] p=0,0421 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 25/188 (13,3%) | NA [NA; NA] | 8/193 (4,1%) | NA [NA; NA] | 3,547 [1,557; 8,081] p=0,0015 | 3,208 [1,485; 6,931] p=0,0030 | 9,2% [3,5%; 14,8%] p=0,0014 | 2,582 [1,162; 5,737] p=0,0199 |
| weiblich | 19/176 (10,8%) | NA [NA; NA] | 10/172 (5,8%) | NA [NA; NA] | 1,961 [0,884; 4,348] p=0,0932 | 1,857 [0,889; 3,877] p=0,0995 | 5,0% [-0,8%; 10,7%] p=0,0904 | 1,345 [0,622; 2,905] p=0,4511 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 23/207 (11,1%) | NA [NA; NA] | 9/206 (4,4%) | NA [NA; NA] | 2,736 [1,234; 6,067] p=0,0105 | 2,543 [1,206; 5,363] p=0,0142 | 6,7% [1,6%; 11,9%] p=0,0097 | 2,070 [0,956; 4,482] p=0,0648 |
| Alter ≥75 Jahre | 21/157 (13,4%) | NA [NA; NA] | 9/159 (5,7%) | NA [NA; NA] | 2,574 [1,140; 5,812] p=0,0195 | 2,363 [1,117; 4,998] p=0,0244 | 7,7% [1,3%; 14,1%] p=0,0185 | 1,667 [0,759; 3,661] p=0,2033 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 41/334 (12,3%) | NA [NA; NA] | 18/335 (5,4%) | NA [NA; NA] | 2,464 [1,385; 4,386] p=0,0017 | 2,285 [1,341; 3,893] p=0,0024 | 6,9% [2,6%; 11,2%] p=0,0015 | 1,726 [0,989; 3,013] p=0,0549 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 10,0% [-0,7%; 20,7%] p=0,0679 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 11/99 (11,1%) | NA [NA; NA] | 6/99 (6,1%) | NA [NA; NA] | 1,938 [0,687; 5,463] p=0,2058 | 1,833 [0,706; 4,764] p=0,2135 | 5,1% [-2,7%; 12,8%] p=0,2028 | 1,328 [0,489; 3,604] p=0,5782 |
| andere | 33/265 (12,5%) | NA [NA; NA] | 12/266 (4,5%) | NA [NA; NA] | 3,011 [1,519; 5,968] p=0,0010 | 2,760 [1,458; 5,227] p=0,0018 | 7,9% [3,2%; 12,6%] p=0,0009 | 2,153 [1,109; 4,180] p=0,0235 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 17/151 (11,3%) | NA [NA; NA] | 9/134 (6,7%) | NA [NA; NA] | 1,762 [0,758; 4,098] p=0,1846 | 1,676 [0,773; 3,634] p=0,1907 | 4,5% [-2,0%; 11,1%] p=0,1765 | 1,150 [0,511; 2,589] p=0,7353 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 19/145 (13,1%) | NA [NA; NA] | 8/167 (4,8%) | NA [NA; NA] | 2,997 [1,270; 7,072] p=0,0093 | 2,735 [1,235; 6,060] p=0,0132 | 8,3% [1,9%; 14,7%] p=0,0106 | 2,210 [0,964; 5,066] p=0,0610 |
| ≥90 ml/min | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 1/60 (1,7%) | NA [NA; NA] | 8,906 [1,078; 73,580] p=0,0169 | 7,869 [1,015; 61,007] p=0,0484 | 11,4% [2,4%; 20,5%] p=0,0134 | 6,838 [0,853; 54,807] p=0,0702 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 41/332 (12,3%) | NA [NA; NA] | 16/336 (4,8%) | NA [NA; NA] | 2,818 [1,548; 5,130] p=0,0005 | 2,593 [1,485; 4,529] p=0,0008 | 7,6% [3,4%; 11,8%] p=0,0004 | 1,949 [1,091; 3,483] p=0,0243 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [NA; NA] | 1,446 [0,224; 9,344] p=0,6993 | 1,403 [0,252; 7,805] p=0,6988 | 2,8% [-11,1%; 16,7%] p=0,6951 | 1,344 [0,224; 8,045] p=0,7463 |
| Jegliche UE – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 34/301 (11,3%) | NA [NA; NA] | 17/304 (5,6%) | NA [NA; NA] | 2,150 [1,173; 3,939] p=0,0116 | 2,020 [1,154; 3,536] p=0,0139 | 5,7% [1,3%; 10,1%] p=0,0113 | 1,566 [0,872; 2,812] p=0,1329 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 10/63 (15,9%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 11,321 [1,402; 91,396] p=0,0055 | 9,683 [1,278; 73,375] p=0,0280 | 14,2% [4,7%; 23,8%] p=0,0036 | 7,019 [0,895; 55,014] p=0,0636 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 37/364 (10,2%) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6%) | NA [63,901; NA] | 3,062 [1,602; 5,851] p=0,0004 | 2,856 [1,547; 5,272] p=0,0008 | 6,6% [3,0%; 10,3%] p=0,0004 | 2,283 [1,209; 4,313] p=0,0109 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 17/188 (9,0%) | NA [NA; NA] | 6/193 (3,1%) | NA [NA; NA] | 3,098 [1,194; 8,040] p=0,0152 | 2,909 [1,172; 7,217] p=0,0213 | 5,9% [1,2%; 10,7%] p=0,0149 | 2,204 [0,866; 5,611] p=0,0975 |
| weiblich | 20/176 (11,4%) | NA [NA; NA] | 7/172 (4,1%) | NA [63,901; NA] | 3,022 [1,243; 7,345] p=0,0111 | 2,792 [1,212; 6,433] p=0,0159 | 7,3% [1,8%; 12,8%] p=0,0099 | 2,198 [0,925; 5,222] p=0,0745 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 20/207 (9,7%) | NA [NA; NA] | 8/206 (3,9%) | NA [63,901; NA] | 2,647 [1,138; 6,156] p=0,0197 | 2,488 [1,121; 5,520] p=0,0250 | 5,8% [1,0%; 10,6%] p=0,0186 | 1,894 [0,830; 4,318] p=0,1290 |
| Alter ≥75 Jahre | 17/157 (10,8%) | NA [NA; NA] | 5/159 (3,1%) | NA [NA; NA] | 3,740 [1,345; 10,403] p=0,0074 | 3,443 [1,302; 9,105] p=0,0127 | 7,7% [2,1%; 13,2%] p=0,0068 | 2,751 [1,011; 7,485] p=0,0475 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 37/334 (11,1%) | NA [NA; NA] | 12/335 (3,6%) | NA [63,901; NA] | 3,353 [1,716; 6,552] p=0,0002 | 3,093 [1,642; 5,825] p=0,0005 | 7,5% [3,6%; 11,4%] p=0,0002 | 2,383 [1,238; 4,586] p=0,0093 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,3% [-9,8%; 3,1%] p=0,3091 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 9/99 (9,1%) | NA [NA; NA] | 4/99 (4,0%) | NA [63,901; NA] | 2,375 [0,706; 7,985] p=0,1524 | 2,250 [0,716; 7,066] p=0,1649 | 5,1% [-1,8%; 11,9%] p=0,1492 | 1,555 [0,475; 5,093] p=0,4661 |
| andere | 28/265 (10,6%) | NA [NA; NA] | 9/266 (3,4%) | NA [NA; NA] | 3,374 [1,560; 7,297] p=0,0012 | 3,123 [1,503; 6,490] p=0,0023 | 7,2% [2,9%; 11,5%] p=0,0010 | 2,491 [1,172; 5,294] p=0,0177 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [23,556; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 18/151 (11,9%) | NA [NA; NA] | 8/134 (6,0%) | NA [63,901; NA] | 2,132 [0,895; 5,076] p=0,0822 | 1,997 [0,897; 4,442] p=0,0901 | 6,0% [-0,6%; 12,5%] p=0,0746 | 1,512 [0,654; 3,494] p=0,3338 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 15/145 (10,3%) | NA [NA; NA] | 4/167 (2,4%) | NA [NA; NA] | 4,702 [1,524; 14,508] p=0,0035 | 4,319 [1,466; 12,721] p=0,0079 | 7,9% [2,5%; 13,4%] p=0,0044 | 3,508 [1,160; 10,606] p=0,0262 |
| ≥90 ml/min | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 1/60 (1,7%) | NA [NA; NA] | 3,052 [0,308; 30,196] p=0,3192 | 2,951 [0,316; 27,578] p=0,3426 | 3,3% [-3,1%; 9,6%] p=0,3133 | 2,137 [0,219; 20,893] p=0,5138 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 33/332 (9,9%) | NA [NA; NA] | 13/336 (3,9%) | NA [63,901; NA] | 2,742 [1,416; 5,310] p=0,0020 | 2,569 [1,377; 4,793] p=0,0030 | 6,1% [2,2%; 9,9%] p=0,0019 | 1,927 [1,010; 3,677] p=0,0466 |
| beeinträchtigt | 4/31 (12,9%) | NA [31,310; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 12,9% [1,1%; 24,7%] p=0,0321 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 32/301 (10,6%) | NA [NA; NA] | 13/304 (4,3%) | NA [63,901; NA] | 2,663 [1,369; 5,181] p=0,0029 | 2,486 [1,331; 4,643] p=0,0043 | 6,4% [2,2%; 10,5%] p=0,0027 | 1,903 [0,995; 3,639] p=0,0518 |
| Nicht EMA-Population | 5/63 (7,9%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 7,9% [1,3%; 14,6%] p=0,0198 | NA [NA; NA] NA |

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

Anhang 4-J Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Signifikante SOC (MedDRA)*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 246/364 (67,6%) | 6,177 [1,807; 12,945] | 199/365 (54,5%) | 14,719 [10,513; 25,068] | 1,773 [1,306; 2,407] p=0,0002 | 1,241 [1,105; 1,394] p=0,0003 | 13,2% [6,2%; 20,1%] p=0,0002 | 1,396 [1,156; 1,687] p=0,0005 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 125/188 (66,5%) | 3,680 [1,610; 11,072] | 105/193 (54,4%) | 15,869 [6,439; 28,025] | 1,663 [1,098; 2,517] p=0,0160 | 1,222 [1,037; 1,440] p=0,0167 | 12,1% [2,3%; 21,8%] p=0,0150 | 1,370 [1,056; 1,777] p=0,0178 |
| weiblich | 121/176 (68,8%) | 11,400 [1,643; 19,318] | 94/172 (54,7%) | 13,733 [9,528; 26,710] | 1,826 [1,178; 2,828] p=0,0069 | 1,258 [1,063; 1,489] p=0,0077 | 14,1% [4,0%; 24,2%] p=0,0063 | 1,344 [1,025; 1,761] p=0,0324 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 126/207 (60,9%) | 16,920 [6,505; 29,996] | 102/206 (49,5%) | 20,862 [13,372; 48,559] | 1,586 [1,073; 2,344] p=0,0205 | 1,229 [1,031; 1,466] p=0,0214 | 11,4% [1,8%; 20,9%] p=0,0195 | 1,250 [0,962; 1,625] p=0,0951 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 120/157 (76,4%) | 1,643 [0,953; 3,713] | 97/159 (61,0%) | 9,265 [5,487; 16,526] | 2,073 [1,273; 3,374] p=0,0032 | 1,253 [1,077; 1,458] p=0,0036 | 15,4% [5,3%; 25,5%] p=0,0027 | 1,546 [1,182; 2,022] p=0,0015 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 224/334 (67,1%) | 7,721 [2,201; 13,832] | 182/335 (54,3%) | 14,062 [9,528; 26,316] | 1,712 [1,251; 2,342] p=0,0008 | 1,234 [1,091; 1,397] p=0,0008 | 12,7% [5,4%; 20,1%] p=0,0007 | 1,342 [1,103; 1,632] p=0,0033 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 22/30 (73,3%) | 0,969 [0,460; 14,719] | 17/30 (56,7%) | 16,526 [2,070; 34,727] | 2,103 [0,711; 6,221] p=0,1796 | 1,294 [0,885; 1,893] p=0,1837 | 16,7% [-7,1%; 40,4%] p=0,1693 | 1,588 [0,841; 2,997] p=0,1540 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 65/99 (65,7%) | 7,721 [1,216; 18,957] | 49/99 (49,5%) | 17,248 [4,402; NA] | 1,951 [1,101; 3,457] p=0,0217 | 1,327 [1,039; 1,694] p=0,0236 | 16,2% [2,6%; 29,7%] p=0,0197 | 1,412 [0,973; 2,049] p=0,0695 |
| andere | 181/265 (68,3%) | 5,947 [1,807; 12,945] | 150/266 (56,4%) | 13,602 [9,528; 25,692] | 1,666 [1,169; 2,375] p=0,0047 | 1,211 [1,060; 1,385] p=0,0050 | 11,9% [3,7%; 20,1%] p=0,0043 | 1,348 [1,085; 1,674] p=0,0070 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,690 [0,033; 1,610] | 4/4 (100,0%) | 3,285 [0,690; 34,727] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 4,463 [0,882; 22,598] p=0,0707 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 111/151 (73,5%) | 1,643 [0,723; 5,947] | 80/134 (59,7%) | 10,513 [4,665; 15,704] | 1,873 [1,136; 3,088] p=0,0135 | 1,231 [1,040; 1,458] p=0,0157 | 13,8% [2,9%; 24,7%] p=0,0129 | 1,414 [1,060; 1,888] p=0,0185 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 90/145 (62,1%) | 17,971 [6,177; 30,620] | 84/167 (50,3%) | 21,979 [10,086; 48,559] | 1,617 [1,029; 2,542] p=0,0371 | 1,234 [1,013; 1,503] p=0,0367 | 11,8% [0,8%; 22,7%] p=0,0351 | 1,251 [0,928; 1,685] p=0,1416 |
| ≥90 ml/min | 38/61 (62,3%) | 8,772 [1,610; 30,357] | 31/60 (51,7%) | 16,263 [9,528; 45,142] | 1,546 [0,749; 3,189] p=0,2396 | 1,206 [0,882; 1,649] p=0,2415 | 10,6% [-6,9%; 28,2%] p=0,2351 | 1,312 [0,814; 2,114] p=0,2641 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 223/332 (67,2%) | 7,721 [2,201; 14,719] | 178/336 (53,0%) | 16,263 [11,992; 27,795] | 1,816 [1,327; 2,485] p=0,0002 | 1,268 [1,118; 1,438] p=0,0002 | 14,2% [6,8%; 21,5%] p=0,0002 | 1,382 [1,134; 1,684] p=0,0013 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 22/31 (71,0%) | 0,723 [0,657; 34,990] | 21/29 (72,4%) | 3,417 [1,413; 12,879] | 0,931 [0,302; 2,867] p=0,9020 | 0,980 [0,713; 1,347] p=0,9011 | -1,4% [-24,2%; 21,4%] p=0,9011 | 1,104 [0,605; 2,015] p=0,7473 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 207/301 (68,8%) | 3,910 [1,643; 11,532] | 174/304 (57,2%) | 13,536 [8,246; 20,468] | 1,645 [1,179; 2,296] p=0,0033 | 1,202 [1,062; 1,359] p=0,0036 | 11,5% [3,9%; 19,2%] p=0,0031 | 1,349 [1,102; 1,651] p=0,0037 |
| Nicht EMA-Population | 39/63 (61,9%) | 17,971 [1,511; 46,850] | 25/61 (41,0%) | NA [9,528; NA] | 2,340 [1,139; 4,809] p=0,0203 | 1,510 [1,056; 2,161] p=0,0240 | 20,9% [3,7%; 38,1%] p=0,0172 | 1,507 [0,910; 2,495] p=0,1111 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 20/364 (5,5%) | NA [NA; NA] | 35/365 (9,6%) | NA [NA; NA] | 0,541 [0,304; 0,962] p=0,0350 | 0,572 [0,339; 0,967] p=0,0370 | -4,1% [-7,9%; -0,3%] p=0,0335 | 0,508 [0,293; 0,882] p=0,0161 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 14/188 (7,4%) | NA [NA; NA] | 19/193 (9,8%) | NA [NA; NA] | 0,737 [0,358; 1,516] p=0,4061 | 0,756 [0,391; 1,464] p=0,4075 | -2,4% [-8,0%; 3,2%] p=0,4042 | 0,654 [0,327; 1,308] p=0,2300 |
| weiblich | 6/176 (3,4%) | NA [NA; NA] | 16/172 (9,3%) | NA [NA; NA] | 0,344 [0,131; 0,902] p=0,0241 | 0,366 [0,147; 0,914] p=0,0314 | -5,9% [-11,0%; -0,8%] p=0,0236 | 0,331 [0,129; 0,848] p=0,0212 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 8/207 (3,9%) | NA [NA; NA] | 19/206 (9,2%) | NA [NA; NA] | 0,396 [0,169; 0,926] p=0,0278 | 0,419 [0,188; 0,936] p=0,0338 | -5,4% [-10,1%; -0,6%] p=0,0268 | 0,365 [0,159; 0,837] p=0,0174 |
| Alter ≥75 Jahre | 12/157 (7,6%) | NA [NA; NA] | 16/159 (10,1%) | NA [NA; NA] | 0,740 [0,338; 1,619] p=0,4499 | 0,760 [0,371; 1,553] p=0,4511 | -2,4% [-8,7%; 3,8%] p=0,4484 | 0,677 [0,319; 1,435] p=0,3089 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 20/334 (6,0%) | NA [NA; NA] | 34/335 (10,1%) | NA [NA; NA] | 0,564 [0,317; 1,002] p=0,0484 | 0,590 [0,347; 1,003] p=0,0515 | -4,2% [-8,3%; -0,0%] p=0,0475 | 0,515 [0,295; 0,897] p=0,0190 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,3% [-9,8%; 3,1%] p=0,3091 | 0,000 [0,000;] p=0,9975 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 9/99 (9,1%) | NA [NA; NA] | 0,313 [0,082; 1,191] p=0,0747 | 0,333 [0,093; 1,195] p=0,0917 | -6,1% [-12,7%; 0,5%] p=0,0716 | 0,309 [0,083; 1,141] p=0,0781 |
| andere | 17/265 (6,4%) | NA [NA; NA] | 26/266 (9,8%) | NA [NA; NA] | 0,633 [0,335; 1,196] p=0,1563 | 0,656 [0,365; 1,181] p=0,1598 | -3,4% [-8,0%; 1,3%] p=0,1550 | 0,571 [0,309; 1,055] p=0,0737 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 6/151 (4,0%) | NA [NA; NA] | 10/134 (7,5%) | NA [NA; NA] | 0,513 [0,181; 1,452] p=0,2023 | 0,532 [0,199; 1,426] p=0,2098 | -3,5% [-8,9%; 1,9%] p=0,2080 | 0,469 [0,169; 1,297] p=0,1446 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 10/145 (6,9%) | NA [NA; NA] | 18/167 (10,8%) | NA [NA; NA] | 0,613 [0,273; 1,375] p=0,2322 | 0,640 [0,305; 1,341] p=0,2371 | -3,9% [-10,1%; 2,4%] p=0,2239 | 0,566 [0,261; 1,229] p=0,1502 |
| ≥90 ml/min | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 7/60 (11,7%) | NA [NA; NA] | 0,531 [0,147; 1,919] p=0,3303 | 0,562 [0,173; 1,821] p=0,3368 | -5,1% [-15,3%; 5,1%] p=0,3274 | 0,475 [0,138; 1,636] p=0,2380 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 19/332 (5,7%) | NA [NA; NA] | 30/336 (8,9%) | NA [NA; NA] | 0,619 [0,341; 1,124] p=0,1123 | 0,641 [0,368; 1,116] p=0,1158 | -3,2% [-7,1%; 0,7%] p=0,1110 | 0,554 [0,311; 0,987] p=0,0450 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 5/29 (17,2%) | NA [NA; NA] | 0,160 [0,017; 1,463] p=0,0729 | 0,187 [0,023; 1,507] p=0,1154 | -14,0% [-29,1%; 1,1%] p=0,0687 | 0,175 [0,020; 1,499] p=0,1118 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 20/301 (6,6%) | NA [NA; NA] | 29/304 (9,5%) | NA [NA; NA] | 0,675 [0,373; 1,222] p=0,1923 | 0,697 [0,403; 1,204] p=0,1950 | -2,9% [-7,2%; 1,4%] p=0,1909 | 0,614 [0,346; 1,088] p=0,0948 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | NA | NA | -9,8% [-17,3%; -2,4%] p=0,0099 | 0,000 [0,000;] p=0,9938 |

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

Anhang 4-J Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE – Signifikante SOC (MedDRA)*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 149/364 (40,9%) | NA [45,602; NA] | 98/365 (26,8%) | NA [NA; NA] | 1,905 [1,392; 2,608] p<0,0001 | 1,527 [1,239; 1,881] p<0,0001 | 14,1% [7,4%; 20,9%] p<0,0001 | 1,318 [1,019; 1,705] p=0,0355 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 75/188 (39,9%) | NA [36,961; NA] | 49/193 (25,4%) | NA [NA; NA] | 1,951 [1,261; 3,017] p=0,0026 | 1,571 [1,165; 2,119] p=0,0030 | 14,5% [5,2%; 23,8%] p=0,0023 | 1,381 [0,963; 1,981] p=0,0795 |
| weiblich | 74/176 (42,0%) | NA [42,710; NA] | 49/172 (28,5%) | NA [41,922; NA] | 1,821 [1,165; 2,846] p=0,0083 | 1,476 [1,100; 1,979] p=0,0093 | 13,6% [3,6%; 23,5%] p=0,0075 | 1,238 [0,860; 1,783] p=0,2500 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 84/207 (40,6%) | NA [44,977; NA] | 51/206 (24,8%) | NA [NA; NA] | 2,076 [1,363; 3,161] p=0,0006 | 1,639 [1,227; 2,190] p=0,0008 | 15,8% [6,9%; 24,7%] p=0,0005 | 1,421 [1,002; 2,013] p=0,0485 |
| Alter ≥75 Jahre | 65/157 (41,4%) | NA [35,450; NA] | 47/159 (29,6%) | 45,832 [33,938; NA] | 1,684 [1,057; 2,682] p=0,0280 | 1,401 [1,034; 1,898] p=0,0297 | 11,8% [1,4%; 22,3%] p=0,0267 | 1,185 [0,811; 1,731] p=0,3813 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 134/334 (40,1%) | NA [47,803; NA] | 90/335 (26,9%) | NA [51,351; NA] | 1,824 [1,317; 2,527] p=0,0003 | 1,493 [1,198; 1,861] p=0,0004 | 13,3% [6,2%; 20,3%] p=0,0002 | 1,278 [0,977; 1,672] p=0,0734 |
| andere | 15/30 (50,0%) | 25,035 [11,598; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [38,899; NA] | 2,750 [0,934; 8,100] p=0,0653 | 1,875 [0,938; 3,749] p=0,0754 | 23,3% [-0,6%; 47,2%] p=0,0555 | 1,738 [0,735; 4,110] p=0,2084 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 37/99 (37,4%) | 55,655 [38,078; NA] | 18/99 (18,2%) | NA [51,351; NA] | 2,685 [1,398; 5,160] p=0,0026 | 2,056 [1,260; 3,354] p=0,0039 | 19,2% [7,0%; 31,4%] p=0,0020 | 1,697 [0,963; 2,989] p=0,0673 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 112/265 (42,3%) | NA [41,166; NA] | 80/266 (30,1%) | NA [42,382; NA] | 1,702 [1,190; 2,434] p=0,0035 | 1,405 [1,115; 1,771] p=0,0039 | 12,2% [4,1%; 20,3%] p=0,0032 | 1,234 [0,925; 1,646] p=0,1524 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | NA [0,361; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,9% [6,2%; 79,5%] p=0,0219 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 63/151 (41,7%) | 55,655 [38,078; NA] | 32/134 (23,9%) | NA [41,922; NA] | 2,282 [1,367; 3,808] p=0,0015 | 1,747 [1,223; 2,495] p=0,0021 | 17,8% [7,2%; 28,5%] p=0,0011 | 1,385 [0,902; 2,127] p=0,1366 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 60/145 (41,4%) | NA [34,628; NA] | 47/167 (28,1%) | NA [37,881; NA] | 1,802 [1,124; 2,890] p=0,0142 | 1,470 [1,078; 2,005] p=0,0149 | 13,2% [2,7%; 23,8%] p=0,0137 | 1,274 [0,868; 1,869] p=0,2162 |
| ≥90 ml/min | 23/61 (37,7%) | NA [20,304; NA] | 19/60 (31,7%) | NA [26,908; NA] | 1,306 [0,616; 2,768] p=0,4872 | 1,191 [0,728; 1,948] p=0,4870 | 6,0% [-10,9%; 23,0%] p=0,4844 | 1,120 [0,609; 2,058] p=0,7157 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 138/332 (41,6%) | NA [44,977; NA] | 90/336 (26,8%) | NA [51,351; NA] | 1,944 [1,404; 2,692] p<0,0001 | 1,552 [1,248; 1,930] p<0,0001 | 14,8% [7,7%; 21,9%] p<0,0001 | 1,332 [1,020; 1,739] p=0,0353 |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | NA [13,503; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [27,335; NA] | 1,444 [0,482; 4,326] p=0,5146 | 1,286 [0,603; 2,742] p=0,5145 | 7,9% [-15,5%; 31,3%] p=0,5086 | 1,173 [0,471; 2,922] p=0,7315 |
| Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 123/301 (40,9%) | NA [43,762; NA] | 85/304 (28,0%) | NA [45,832; NA] | 1,780 [1,267; 2,501] p=0,0008 | 1,461 [1,166; 1,832] p=0,0010 | 12,9% [5,4%; 20,4%] p=0,0007 | 1,267 [0,960; 1,673] p=0,0949 |
| Nicht EMA-Population | 26/63 (41,3%) | NA [30,127; NA] | 13/61 (21,3%) | NA [NA; NA] | 2,595 [1,175; 5,728] p=0,0172 | 1,937 [1,101; 3,407] p=0,0219 | 20,0% [4,0%; 35,9%] p=0,0140 | 1,606 [0,824; 3,134] p=0,1643 |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 3/364 (0,8%) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1%) | NA [NA; NA] | 0,185 [0,051; 0,662] p=0,0042 | 0,200 [0,059; 0,682] p=0,0101 | -3,3% [-5,5%; -1,1%] p=0,0037 | 0,192 [0,056; 0,665] p=0,0092 |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 2/188 (1,1%) | NA [NA; NA] | 7/193 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,286 [0,059; 1,393] p=0,1000 | 0,293 [0,062; 1,394] p=0,1230 | -2,6% [-5,6%; 0,5%] p=0,0960 | 0,270 [0,056; 1,305] p=0,1035 |
| weiblich | 1/176 (0,6%) | NA [NA; NA] | 8/172 (4,7%) | NA [NA; NA] | 0,117 [0,014; 0,947] p=0,0166 | 0,122 [0,015; 0,966] p=0,0463 | -4,1% [-7,4%; -0,7%] p=0,0165 | 0,115 [0,014; 0,921] p=0,0416 |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 0/207 (0,0%) | NA [NA; NA] | 6/206 (2,9%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -2,9% [-5,2%; -0,6%] p=0,0129 | 0,000 [0,000;] p=0,9938 |
| Alter ≥75 Jahre | 3/157 (1,9%) | NA [NA; NA] | 9/159 (5,7%) | NA [NA; NA] | 0,325 [0,086; 1,223] p=0,0817 | 0,338 [0,093; 1,224] p=0,0984 | -3,7% [-7,9%; 0,4%] p=0,0788 | 0,307 [0,083; 1,135] p=0,0768 |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 3/334 (0,9%) | NA [NA; NA] | 15/335 (4,5%) | NA [NA; NA] | 0,193 [0,055; 0,674] p=0,0043 | 0,201 [0,059; 0,686] p=0,0105 | -3,6% [-6,0%; -1,1%] p=0,0040 | 0,187 [0,054; 0,647] p=0,0081 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/99 (1,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,0% [-3,0%; 1,0%] p=0,3148 | 0,000 [0,000;] p=0,9975 |
| andere | 3/265 (1,1%) | NA [NA; NA] | 14/266 (5,3%) | NA [NA; NA] | 0,206 [0,059; 0,726] p=0,0069 | 0,215 [0,063; 0,740] p=0,0148 | -4,1% [-7,1%; -1,2%] p=0,0064 | 0,199 [0,057; 0,694] p=0,0113 |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 0/151 (0,0%) | NA [NA; NA] | 3/134 (2,2%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -2,2% [-4,7%; 0,3%] p=0,0798 | 0,000 [0,000;] p=0,9956 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 3/145 (2,1%) | NA [NA; NA] | 12/167 (7,2%) | NA [NA; NA] | 0,273 [0,075; 0,987] p=0,0354 | 0,288 [0,083; 1,000] p=0,0501 | -5,1% [-9,7%; -0,6%] p=0,0275 | 0,265 [0,075; 0,941] p=0,0399 |
| ≥90 ml/min | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/60 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 3/332 (0,9%) | NA [NA; NA] | 12/336 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,246 [0,069; 0,881] p=0,0201 | 0,253 [0,072; 0,888] p=0,0320 | -2,7% [-4,9%; -0,4%] p=0,0190 | 0,233 [0,066; 0,828] p=0,0243 |
| beeinträchtigt | 0/31 (0,0%) | NA [NA; NA] | 3/29 (10,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -10,3% [-21,4%; 0,7%] p=0,0674 | 0,000 [0,000;] p=0,9972 |
| Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 3/301 (1,0%) | NA [NA; NA] | 13/304 (4,3%) | NA [NA; NA] | 0,225 [0,064; 0,799] p=0,0120 | 0,233 [0,067; 0,810] p=0,0219 | -3,3% [-5,8%; -0,7%] p=0,0113 | 0,218 [0,062; 0,765] p=0,0174 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,3% [-7,7%; 1,2%] p=0,1504 | 0,000 [0,000;] p=0,9964 |

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

Anhang 4-J Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) – Signifikante SOC (MedDRA)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 3/364 (0,8%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,250 [0,071; 0,881] p=0,0189 | 0,252 [0,072; 0,878] p=0,0305 | -2,5% [-4,6%; -0,4%] p=0,0190 | 0,200 [0,056; 0,710] p=0,0128 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 3/334 (0,9%) | NA [NA; NA] | 10/335 (3,0%) | NA [NA; NA] | 0,295 [0,080; 1,080] p=0,0507 | 0,301 [0,084; 1,084] p=0,0662 | -2,1% [-4,2%; -0,0%] p=0,0497 | 0,205 [0,056; 0,752] p=0,0168 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -6,7% [-15,6%; 2,3%] p=0,1432 | 0,000 [0,000;] p=0,9977 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | NA | NA | -4,0% [-7,9%; -0,2%] p=0,0412 | 0,000 [0,000;] p=0,9949 |
| andere | 3/265 (1,1%) | NA [NA; NA] | 8/266 (3,0%) | NA [NA; NA] | 0,369 [0,097; 1,407] p=0,1296 | 0,376 [0,101; 1,403] p=0,1456 | -1,9% [-4,3%; 0,5%] p=0,1281 | 0,255 [0,067; 0,967] p=0,0445 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 3/332 (0,9%) | NA [NA; NA] | 11/336 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,269 [0,074; 0,975] p=0,0326 | 0,276 [0,078; 0,980] p=0,0465 | -2,4% [-4,5%; -0,2%] p=0,0313 | 0,185 [0,051; 0,668] p=0,0100 |
| beeinträchtigt | 0/31 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | NA | NA | -3,4% [-10,1%; 3,2%] p=0,3088 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 3/301 (1,0%) | NA [NA; NA] | 10/304 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,296 [0,081; 1,086] p=0,0520 | 0,303 [0,084; 1,090] p=0,0676 | -2,3% [-4,6%; 0,0%] p=0,0505 | 0,214 [0,059; 0,785] p=0,0200 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA | NA | -3,3% [-7,7%; 1,2%] p=0,1504 | 0,000 [0,000;] p=0,9965 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 1/364 (0,3%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,080 [0,010; 0,626] p=0,0022 | 0,083 [0,011; 0,642] p=0,0172 | -3,0% [-4,9%; -1,1%] p=0,0020 | 0,053 [0,007; 0,408] p=0,0048 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 1/334 (0,3%) | NA [NA; NA] | 11/335 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,088 [0,011; 0,689] p=0,0037 | 0,091 [0,012; 0,702] p=0,0215 | -3,0% [-5,0%; -1,0%] p=0,0034 | 0,053 [0,007; 0,414] p=0,0051 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,3% [-9,8%; 3,1%] p=0,3091 | 0,000 [0,000;] p=0,9975 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -2,0% [-4,8%; 0,8%] p=0,1531 | 0,000 [0,000;] p=0,9965 |
| andere | 1/265 (0,4%) | NA [NA; NA] | 10/266 (3,8%) | NA [NA; NA] | 0,097 [0,012; 0,763] p=0,0063 | 0,100 [0,013; 0,779] p=0,0278 | -3,4% [-5,8%; -1,0%] p=0,0058 | 0,062 [0,008; 0,489] p=0,0083 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [50,300; NA] | 0,450 [0,039; 5,247] p=0,5180 | 0,468 [0,045; 4,887] p=0,5256 | -3,7% [-14,8%; 7,5%] p=0,5178 | 0,506 [0,046; 5,588] p=0,5781 |
| beeinträchtigt | 0/332 (0,0%) | NA [NA; NA] | 10/336 (3,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,0% [-4,8%; -1,2%] p=0,0013 | 0,000 [0,000;] p=0,9922 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 1/301 (0,3%) | NA [NA; NA] | 11/304 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,089 [0,011; 0,692] p=0,0038 | 0,092 [0,012; 0,707] p=0,0218 | -3,3% [-5,5%; -1,1%] p=0,0034 | 0,057 [0,007; 0,446] p=0,0063 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,6% [-4,8%; 1,5%] p=0,3133 | 0,000 [0,000;] p=0,9977 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 1/364 (0,3%) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,074 [0,010; 0,572] p=0,0013 | 0,077 [0,010; 0,592] p=0,0137 | -3,3% [-5,2%; -1,3%] p=0,0011 | 0,072 [0,009; 0,550] p=0,0113 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 1/334 (0,3%) | NA [NA; NA] | 12/335 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,081 [0,010; 0,625] p=0,0021 | 0,084 [0,011; 0,639] p=0,0168 | -3,3% [-5,4%; -1,2%] p=0,0019 | 0,076 [0,010; 0,585] p=0,0134 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,3% [-9,8%; 3,1%] p=0,3091 | 0,000 [0,000;] p=0,9975 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,0% [-6,4%; 0,3%] p=0,0786 | 0,000 [0,000;] p=0,9956 |
| andere | 1/265 (0,4%) | NA [NA; NA] | 10/266 (3,8%) | NA [NA; NA] | 0,097 [0,012; 0,763] p=0,0063 | 0,100 [0,013; 0,779] p=0,0278 | -3,4% [-5,8%; -1,0%] p=0,0058 | 0,091 [0,012; 0,714] p=0,0226 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 1/332 (0,3%) | NA [NA; NA] | 11/336 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,089 [0,011; 0,695] p=0,0039 | 0,092 [0,012; 0,709] p=0,0220 | -3,0% [-5,0%; -1,0%] p=0,0034 | 0,082 [0,011; 0,642] p=0,0171 |
| beeinträchtigt | 0/31 (0,0%) | NA [NA; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -6,9% [-16,1%; 2,3%] p=0,1427 | 0,000 [0,000;] p=0,9977 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 1/301 (0,3%) | NA [NA; NA] | 10/304 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,098 [0,012; 0,770] p=0,0065 | 0,101 [0,013; 0,784] p=0,0283 | -3,0% [-5,1%; -0,8%] p=0,0060 | 0,091 [0,012; 0,711] p=0,0224 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -4,9% [-10,3%; 0,5%] p=0,0757 | 0,000 [0,000;] p=0,9956 |

Anhang 4-J Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) – Signifikante SOC (MedDRA)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 33/364 (9,1%) | NA [NA; NA] | 15/365 (4,1%) | NA [NA; NA] | 2,305 [1,231; 4,316] p=0,0076 | 2,200 [1,211; 3,996] p=0,0096 | 4,9% [1,3%; 8,5%] p=0,0072 | 1,848 [1,002; 3,408] p=0,0494 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 16/188 (8,5%) | NA [NA; NA] | 9/193 (4,7%) | NA [NA; NA] | 1,902 [0,819; 4,417] p=0,1299 | 1,825 [0,827; 4,028] p=0,1363 | 3,8% [-1,1%; 8,8%] p=0,1296 | 1,514 [0,668; 3,433] p=0,3207 |
| weiblich | 17/176 (9,7%) | NA [NA; NA] | 6/172 (3,5%) | NA [NA; NA] | 2,958 [1,137; 7,693] p=0,0207 | 2,769 [1,118; 6,856] p=0,0277 | 6,2% [1,0%; 11,3%] p=0,0189 | 2,140 [0,841; 5,447] p=0,1105 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 18/207 (8,7%) | NA [NA; NA] | 7/206 (3,4%) | NA [NA; NA] | 2,707 [1,106; 6,629] p=0,0242 | 2,559 [1,092; 5,996] p=0,0305 | 5,3% [0,7%; 9,9%] p=0,0230 | 2,006 [0,835; 4,819] p=0,1194 |
| Alter ≥75 Jahre | 15/157 (9,6%) | NA [NA; NA] | 8/159 (5,0%) | NA [NA; NA] | 1,994 [0,820; 4,846] p=0,1224 | 1,899 [0,829; 4,351] p=0,1296 | 4,5% [-1,2%; 10,2%] p=0,1210 | 1,580 [0,669; 3,733] p=0,2970 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 31/334 (9,3%) | NA [NA; NA] | 15/335 (4,5%) | NA [NA; NA] | 2,183 [1,155; 4,123] p=0,0142 | 2,073 [1,140; 3,768] p=0,0168 | 4,8% [1,0%; 8,6%] p=0,0137 | 1,668 [0,899; 3,097] p=0,1049 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 11/99 (11,1%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 11,1% [4,9%; 17,3%] p=0,0004 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 22/265 (8,3%) | NA [NA; NA] | 15/266 (5,6%) | NA [NA; NA] | 1,515 [0,768; 2,989] p=0,2286 | 1,472 [0,781; 2,775] p=0,2317 | 2,7% [-1,7%; 7,0%] p=0,2277 | 1,160 [0,600; 2,240] p=0,6592 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [0,263; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [7,622; NA] | 0,500 [0,023; 11,088] p=0,6726 | 0,571 [0,048; 6,856] p=0,6589 | -10,7% [-60,4%; 39,0%] p=0,6728 | 0,676 [0,042; 10,916] p=0,7827 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 11/151 (7,3%) | NA [NA; NA] | 7/134 (5,2%) | NA [NA; NA] | 1,426 [0,536; 3,789] p=0,4761 | 1,395 [0,556; 3,494] p=0,4780 | 2,1% [-3,5%; 7,7%] p=0,4708 | 1,055 [0,408; 2,732] p=0,9116 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 14/145 (9,7%) | NA [NA; NA] | 4/167 (2,4%) | NA [NA; NA] | 4,355 [1,400; 13,546] p=0,0062 | 4,031 [1,357; 11,974] p=0,0121 | 7,3% [1,9%; 12,6%] p=0,0077 | 3,285 [1,078; 10,013] p=0,0365 |
| ≥90 ml/min | 7/61 (11,5%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 2,463 [0,606; 10,016] p=0,1977 | 2,295 [0,623; 8,461] p=0,2120 | 6,5% [-3,2%; 16,2%] p=0,1914 | 1,917 [0,494; 7,439] p=0,3469 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 31/332 (9,3%) | NA [NA; NA] | 14/336 (4,2%) | NA [NA; NA] | 2,369 [1,236; 4,539] p=0,0077 | 2,241 [1,214; 4,135] p=0,0098 | 5,2% [1,4%; 9,0%] p=0,0075 | 1,795 [0,953; 3,381] p=0,0703 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 1,931 [0,166; 22,512] p=0,5968 | 1,871 [0,179; 19,549] p=0,6008 | 3,0% [-7,9%; 13,9%] p=0,5893 | 1,762 [0,160; 19,436] p=0,6438 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 29/301 (9,6%) | NA [NA; NA] | 12/304 (3,9%) | NA [NA; NA] | 2,594 [1,298; 5,187] p=0,0054 | 2,441 [1,270; 4,692] p=0,0075 | 5,7% [1,7%; 9,7%] p=0,0052 | 2,033 [1,036; 3,990] p=0,0391 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 1,311 [0,281; 6,115] p=0,7310 | 1,291 [0,301; 5,531] p=0,7308 | 1,4% [-6,7%; 9,5%] p=0,7293 | 0,871 [0,193; 3,925] p=0,8572 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 16/364 (4,4%) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8%) | NA [NA; NA] | 5,402 [1,578; 18,496] p=0,0026 | 5,320 [1,563; 18,110] p=0,0075 | 3,6% [1,3%; 5,9%] p=0,0025 | 3,804 [1,103; 13,112] p=0,0343 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 7/188 (3,7%) | NA [NA; NA] | 1/193 (0,5%) | NA [NA; NA] | 7,425 [0,905; 60,948] p=0,0293 | 7,186 [0,893; 57,847] p=0,0638 | 3,2% [0,3%; 6,1%] p=0,0297 | 5,168 [0,634; 42,130] p=0,1249 |
| weiblich | 9/176 (5,1%) | NA [NA; NA] | 2/172 (1,2%) | NA [NA; NA] | 4,581 [0,975; 21,517] p=0,0355 | 4,398 [0,964; 20,061] p=0,0558 | 4,0% [0,3%; 7,6%] p=0,0328 | 2,941 [0,633; 13,664] p=0,1688 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 7/207 (3,4%) | NA [NA; NA] | 2/206 (1,0%) | NA [NA; NA] | 3,570 [0,733; 17,393] p=0,0938 | 3,483 [0,732; 16,569] p=0,1168 | 2,4% [-0,4%; 5,2%] p=0,0918 | 2,348 [0,487; 11,319] p=0,2877 |
| Alter ≥75 Jahre | 9/157 (5,7%) | NA [NA; NA] | 1/159 (0,6%) | NA [NA; NA] | 9,608 [1,203; 76,763] p=0,0097 | 9,115 [1,168; 71,098] p=0,0350 | 5,1% [1,3%; 8,9%] p=0,0092 | 6,455 [0,814; 51,213] p=0,0776 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 14/334 (4,2%) | NA [NA; NA] | 3/335 (0,9%) | NA [NA; NA] | 4,842 [1,378; 17,007] p=0,0068 | 4,681 [1,358; 16,137] p=0,0145 | 3,3% [0,9%; 5,7%] p=0,0065 | 3,160 [0,906; 11,023] p=0,0710 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | 1/99 (1,0%) | NA [NA; NA] | 2,021 [0,180; 22,651] p=0,5617 | 2,000 [0,184; 21,702] p=0,5688 | 1,0% [-2,4%; 4,4%] p=0,5604 | 1,444 [0,128; 16,293] p=0,7663 |
| andere | 14/265 (5,3%) | NA [NA; NA] | 2/266 (0,8%) | NA [NA; NA] | 7,363 [1,657; 32,722] p=0,0023 | 7,026 [1,613; 30,614] p=0,0094 | 4,5% [1,6%; 7,4%] p=0,0021 | 4,856 [1,102; 21,400] p=0,0368 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 6/151 (4,0%) | NA [NA; NA] | 1/134 (0,7%) | NA [NA; NA] | 5,503 [0,654; 46,313] p=0,0795 | 5,325 [0,649; 43,663] p=0,1193 | 3,2% [-0,2%; 6,7%] p=0,0659 | 3,927 [0,472; 32,689] p=0,2058 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 8/145 (5,5%) | NA [NA; NA] | 2/167 (1,2%) | NA [NA; NA] | 4,818 [1,006; 23,063] p=0,0310 | 4,607 [0,994; 21,349] p=0,0509 | 4,3% [0,3%; 8,4%] p=0,0373 | 3,215 [0,681; 15,178] p=0,1404 |
| ≥90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0/60 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,3% [-1,2%; 7,7%] p=0,1504 | NA [NA; NA] NA |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 15/332 (4,5%) | NA [NA; NA] | 3/336 (0,9%) | NA [NA; NA] | 5,252 [1,506; 18,316] p=0,0038 | 5,060 [1,479; 17,317] p=0,0098 | 3,6% [1,2%; 6,1%] p=0,0037 | 3,380 [0,976; 11,711] p=0,0547 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 12/301 (4,0%) | NA [NA; NA] | 3/304 (1,0%) | NA [NA; NA] | 4,166 [1,164; 14,915] p=0,0178 | 4,040 [1,152; 14,172] p=0,0292 | 3,0% [0,5%; 5,5%] p=0,0175 | 2,803 [0,788; 9,968] p=0,1113 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,3% [0,3%; 12,4%] p=0,0388 | NA [NA; NA] NA |

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - PTAnhang 4-J Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE – Signifikante PT (MedDRA)*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 110/364 (30,2%) | NA [NA; NA] | 66/365 (18,1%) | NA [NA; NA] | 1,952 [1,379; 2,763] p=0,0001 | 1,665 [1,273; 2,177] p=0,0002 | 12,1% [5,9%; 18,2%] p=0,0001 | 1,409 [1,035; 1,918] p=0,0291 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 61/188 (32,4%) | NA [55,655; NA] | 33/193 (17,1%) | NA [NA; NA] | 2,329 [1,436; 3,776] p=0,0005 | 1,898 [1,307; 2,755] p=0,0008 | 15,3% [6,8%; 23,9%] p=0,0004 | 1,629 [1,066; 2,491] p=0,0243 |
| weiblich | 49/176 (27,8%) | NA [NA; NA] | 33/172 (19,2%) | NA [NA; NA] | 1,625 [0,983; 2,687] p=0,0575 | 1,451 [0,984; 2,139] p=0,0601 | 8,7% [-0,2%; 17,5%] p=0,0555 | 1,210 [0,777; 1,885] p=0,3988 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 67/207 (32,4%) | NA [NA; NA] | 33/206 (16,0%) | NA [NA; NA] | 2,509 [1,564; 4,025] p=0,0001 | 2,020 [1,396; 2,924] p=0,0002 | 16,3% [8,2%; 24,5%] p<0,0001 | 1,714 [1,129; 2,603] p=0,0114 |
| Alter ≥75 Jahre | 43/157 (27,4%) | NA [NA; NA] | 33/159 (20,8%) | NA [47,869; NA] | 1,440 [0,857; 2,421] p=0,1684 | 1,320 [0,888; 1,962] p=0,1702 | 6,6% [-2,8%; 16,0%] p=0,1667 | 1,112 [0,705; 1,755] p=0,6484 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 99/334 (29,6%) | NA [NA; NA] | 61/335 (18,2%) | NA [NA; NA] | 1,892 [1,316; 2,722] p=0,0005 | 1,628 [1,229; 2,155] p=0,0007 | 11,4% [5,0%; 17,8%] p=0,0005 | 1,383 [1,004; 1,904] p=0,0473 |
| andere | 11/30 (36,7%) | 55,655 [20,008; NA] | 5/30 (16,7%) | NA [NA; NA] | 2,895 [0,860; 9,745] p=0,0824 | 2,200 [0,870; 5,565] p=0,0959 | 20,0% [-1,8%; 41,8%] p=0,0721 | 1,848 [0,641; 5,326] p=0,2554 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 39/99 (39,4%) | 55,655 [23,589; NA] | 14/99 (14,1%) | NA [NA; NA] | 3,946 [1,971; 7,902] p<0,0001 | 2,786 [1,618; 4,797] p=0,0002 | 25,3% [13,4%; 37,1%] p<0,0001 | 2,495 [1,353; 4,600] p=0,0034 |
| andere | 71/265 (26,8%) | NA [NA; NA] | 52/266 (19,5%) | NA [NA; NA] | 1,506 [1,002; 2,263] p=0,0481 | 1,371 [1,000; 1,877] p=0,0496 | 7,2% [0,1%; 14,4%] p=0,0471 | 1,149 [0,803; 1,646] p=0,4477 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | 27,959 [1,314; NA] | 3/4 (75,0%) | 21,717 [4,895; 36,402] | 0,250 [0,017; 3,770] p=0,3261 | 0,571 [0,205; 1,594] p=0,2849 | -32,1% [-88,2%; 23,9%] p=0,2612 | 0,592 [0,116; 3,016] p=0,5277 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 43/151 (28,5%) | NA [NA; NA] | 23/134 (17,2%) | NA [NA; NA] | 1,921 [1,085; 3,403] p=0,0241 | 1,659 [1,058; 2,601] p=0,0274 | 11,3% [1,7%; 20,9%] p=0,0212 | 1,451 [0,873; 2,410] p=0,1506 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 41/145 (28,3%) | NA [NA; NA] | 31/167 (18,6%) | NA [NA; NA] | 1,730 [1,016; 2,944] p=0,0426 | 1,523 [1,011; 2,295] p=0,0442 | 9,7% [0,3%; 19,1%] p=0,0430 | 1,172 [0,733; 1,874] p=0,5063 |
| ≥90 ml/min | 23/61 (37,7%) | NA [20,304; NA] | 9/60 (15,0%) | NA [NA; NA] | 3,430 [1,426; 8,250] p=0,0048 | 2,514 [1,269; 4,978] p=0,0082 | 22,7% [7,6%; 37,9%] p=0,0033 | 2,309 [1,067; 4,997] p=0,0336 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 99/332 (29,8%) | NA [NA; NA] | 62/336 (18,5%) | NA [NA; NA] | 1,878 [1,307; 2,698] p=0,0006 | 1,616 [1,223; 2,136] p=0,0007 | 11,4% [4,9%; 17,8%] p=0,0005 | 1,345 [0,978; 1,850] p=0,0683 |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | 50,530 [13,503; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [NA; NA] | 3,438 [0,949; 12,445] p=0,0545 | 2,573 [0,922; 7,179] p=0,0711 | 21,7% [0,7%; 42,7%] p=0,0430 | 2,869 [0,906; 9,089] p=0,0733 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 95/301 (31,6%) | NA [NA; NA] | 61/304 (20,1%) | NA [NA; NA] | 1,837 [1,267; 2,663] p=0,0012 | 1,573 [1,190; 2,080] p=0,0015 | 11,5% [4,6%; 18,4%] p=0,0011 | 1,372 [0,994; 1,894] p=0,0545 |
| Nicht EMA-Population | 15/63 (23,8%) | NA [NA; NA] | 5/61 (8,2%) | NA [NA; NA] | 3,500 [1,185; 10,338] p=0,0186 | 2,905 [1,125; 7,503] p=0,0276 | 15,6% [3,0%; 28,2%] p=0,0149 | 2,163 [0,780; 5,996] p=0,1380 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 95/364 (26,1%) | NA [NA; NA] | 54/365 (14,8%) | NA [NA; NA] | 2,088 [1,427; 3,055] p=0,0001 | 1,761 [1,310; 2,366] p=0,0002 | 11,3% [5,6%; 17,0%] p=0,0001 | 1,461 [1,044; 2,044] p=0,0272 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 49/188 (26,1%) | NA [NA; NA] | 27/193 (14,0%) | NA [NA; NA] | 2,167 [1,287; 3,649] p=0,0032 | 1,863 [1,218; 2,849] p=0,0041 | 12,1% [4,1%; 20,0%] p=0,0029 | 1,597 [0,997; 2,557] p=0,0513 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 46/176 (26,1%) | NA [NA; NA] | 27/172 (15,7%) | NA [NA; NA] | 1,900 [1,118; 3,231] p=0,0169 | 1,665 [1,087; 2,550] p=0,0190 | 10,4% [2,0%; 18,9%] p=0,0157 | 1,400 [0,869; 2,253] p=0,1666 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 55/207 (26,6%) | NA [NA; NA] | 35/206 (17,0%) | NA [NA; NA] | 1,768 [1,097; 2,848] p=0,0185 | 1,564 [1,072; 2,281] p=0,0202 | 9,6% [1,7%; 17,5%] p=0,0176 | 1,298 [0,849; 1,985] p=0,2291 |
| Alter ≥75 Jahre | 40/157 (25,5%) | NA [NA; NA] | 19/159 (11,9%) | NA [NA; NA] | 2,519 [1,384; 4,584] p=0,0021 | 2,132 [1,294; 3,514] p=0,0030 | 13,5% [5,1%; 22,0%] p=0,0018 | 1,859 [1,076; 3,213] p=0,0263 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 86/334 (25,7%) | NA [NA; NA] | 52/335 (15,5%) | NA [NA; NA] | 1,887 [1,285; 2,771] p=0,0011 | 1,659 [1,218; 2,260] p=0,0013 | 10,2% [4,1%; 16,3%] p=0,0010 | 1,399 [0,990; 1,975] p=0,0568 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [23,261; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 6,000 [1,172; 30,725] p=0,0206 | 4,500 [1,060; 19,111] p=0,0415 | 23,3% [4,7%; 42,0%] p=0,0143 | 4,169 [0,899; 19,340] p=0,0682 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 38/99 (38,4%) | 40,706 [22,012; NA] | 24/99 (24,2%) | NA [35,154; NA] | 1,947 [1,055; 3,592] p=0,0324 | 1,583 [1,032; 2,430] p=0,0355 | 14,1% [1,4%; 26,9%] p=0,0299 | 1,312 [0,786; 2,191] p=0,2994 |
| andere | 57/265 (21,5%) | NA [NA; NA] | 30/266 (11,3%) | NA [NA; NA] | 2,156 [1,334; 3,483] p=0,0015 | 1,907 [1,268; 2,868] p=0,0019 | 10,2% [4,0%; 16,5%] p=0,0013 | 1,635 [1,050; 2,547] p=0,0295 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [19,154; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 36/151 (23,8%) | NA [NA; NA] | 20/134 (14,9%) | NA [NA; NA] | 1,784 [0,975; 3,267] p=0,0591 | 1,597 [0,974; 2,620] p=0,0635 | 8,9% [-0,2%; 18,0%] p=0,0545 | 1,333 [0,771; 2,305] p=0,3037 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 39/145 (26,9%) | NA [NA; NA] | 25/167 (15,0%) | NA [NA; NA] | 2,090 [1,192; 3,665] p=0,0094 | 1,797 [1,145; 2,818] p=0,0107 | 11,9% [2,9%; 20,9%] p=0,0096 | 1,515 [0,916; 2,508] p=0,1060 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ≥90 ml/min | 19/61 (31,1%) | NA [30,752; NA] | 9/60 (15,0%) | NA [NA; NA] | 2,563 [1,051; 6,255] p=0,0360 | 2,077 [1,022; 4,217] p=0,0432 | 16,1% [1,4%; 30,9%] p=0,0316 | 1,723 [0,777; 3,821] p=0,1803 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 91/332 (27,4%) | NA [NA; NA] | 50/336 (14,9%) | NA [NA; NA] | 2,160 [1,469; 3,175] p<0,0001 | 1,842 [1,351; 2,511] p=0,0001 | 12,5% [6,4%; 18,7%] p<0,0001 | 1,557 [1,102; 2,201] p=0,0121 |
| beeinträchtigt | 4/31 (12,9%) | NA [NA; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [NA; NA] | 0,926 [0,209; 4,104] p=0,9200 | 0,935 [0,257; 3,399] p=0,9193 | -0,9% [-18,1%; 16,3%] p=0,9194 | 0,841 [0,210; 3,366] p=0,8064 |
| Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 79/301 (26,2%) | NA [NA; NA] | 48/304 (15,8%) | NA [NA; NA] | 1,898 [1,271; 2,835] p=0,0016 | 1,662 [1,205; 2,292] p=0,0019 | 10,5% [4,0%; 16,9%] p=0,0015 | 1,436 [1,002; 2,057] p=0,0485 |
| Nicht EMA-Population | 16/63 (25,4%) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 3,121 [1,130; 8,618] p=0,0239 | 2,582 [1,082; 6,161] p=0,0325 | 15,6% [2,5%; 28,7%] p=0,0198 | 1,977 [0,772; 5,064] p=0,1556 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 11/364 (3,0%) | NA [NA; NA] | 18/365 (4,9%) | NA [NA; NA] | 0,606 [0,284; 1,297] p=0,1918 | 0,616 [0,295; 1,286] p=0,1972 | -1,9% [-4,7%; 1,0%] p=0,1925 | 0,413 [0,192; 0,891] p=0,0241 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 3/188 (1,6%) | NA [NA; NA] | 9/193 (4,7%) | NA [NA; NA] | 0,332 [0,088; 1,244] p=0,0870 | 0,342 [0,094; 1,245] p=0,1035 | -3,1% [-6,5%; 0,4%] p=0,0834 | 0,232 [0,062; 0,864] p=0,0293 |
| weiblich | 8/176 (4,5%) | NA [NA; NA] | 9/172 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,862 [0,325; 2,290] p=0,7666 | 0,869 [0,343; 2,199] p=0,7664 | -0,7% [-5,2%; 3,8%] p=0,7664 | 0,598 [0,228; 1,563] p=0,2940 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 7/207 (3,4%) | NA [NA; NA] | 11/206 (5,3%) | NA [NA; NA] | 0,620 [0,236; 1,633] p=0,3304 | 0,633 [0,250; 1,602] p=0,3345 | -2,0% [-5,9%; 2,0%] p=0,3295 | 0,421 [0,162; 1,093] p=0,0756 |
| Alter ≥75 Jahre | 4/157 (2,5%) | NA [NA; NA] | 7/159 (4,4%) | NA [NA; NA] | 0,568 [0,163; 1,979] p=0,3692 | 0,579 [0,173; 1,938] p=0,3750 | -1,9% [-5,9%; 2,2%] p=0,3671 | 0,419 [0,122; 1,445] p=0,1683 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 11/334 (3,3%) | NA [NA; NA] | 18/335 (5,4%) | NA [NA; NA] | 0,600 [0,279; 1,290] p=0,1869 | 0,613 [0,294; 1,278] p=0,1916 | -2,1% [-5,2%; 1,0%] p=0,1858 | 0,413 [0,194; 0,882] p=0,0222 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 5/99 (5,1%) | NA [57,166; NA] | 0,792 [0,206; 3,039] p=0,7336 | 0,800 [0,221; 2,892] p=0,7336 | -1,0% [-6,8%; 4,8%] p=0,7329 | 0,447 [0,117; 1,708] p=0,2391 |
| andere | 7/265 (2,6%) | NA [NA; NA] | 13/266 (4,9%) | NA [NA; NA] | 0,528 [0,207; 1,345] p=0,1745 | 0,540 [0,219; 1,333] p=0,1817 | -2,2% [-5,5%; 1,0%] p=0,1731 | 0,396 [0,157; 0,997] p=0,0493 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [13,996; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 5/151 (3,3%) | NA [NA; NA] | 7/134 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,621 [0,192; 2,006] p=0,4231 | 0,634 [0,206; 1,950] p=0,4265 | -1,9% [-6,6%; 2,8%] p=0,4277 | 0,408 [0,128; 1,301] p=0,1298 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 3/145 (2,1%) | NA [NA; NA] | 8/167 (4,8%) | NA [NA; NA] | 0,420 [0,109; 1,613] p=0,1943 | 0,432 [0,117; 1,598] p=0,2084 | -2,7% [-6,7%; 1,3%] p=0,1804 | 0,327 [0,086; 1,239] p=0,1000 |
| ≥90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,644 [0,104; 3,998] p=0,6357 | 0,656 [0,114; 3,786] p=0,6371 | -1,7% [-8,8%; 5,4%] p=0,6346 | 0,408 [0,067; 2,489] p=0,3313 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | 10/332 (3,0%) | NA [NA; NA] | 16/336 (4,8%) | NA [NA; NA] | 0,621 [0,278; 1,389] p=0,2427 | 0,633 [0,291; 1,374] p=0,2470 | -1,7% [-4,7%; 1,2%] p=0,2412 | 0,421 [0,190; 0,934] p=0,0334 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [51,647; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [NA; NA] | 0,450 [0,039; 5,247] p=0,5180 | 0,468 [0,045; 4,887] p=0,5256 | -3,7% [-14,8%; 7,5%] p=0,5178 | 0,444 [0,040; 4,901] p=0,5077 |
| Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 9/301 (3,0%) | NA [NA; NA] | 16/304 (5,3%) | NA [NA; NA] | 0,555 [0,241; 1,276] p=0,1605 | 0,568 [0,255; 1,266] p=0,1665 | -2,3% [-5,4%; 0,9%] p=0,1589 | 0,406 [0,178; 0,925] p=0,0320 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,967 [0,132; 7,092] p=0,9739 | 0,968 [0,141; 6,658] p=0,9738 | -0,1% [-6,3%; 6,1%] p=0,9738 | 0,486 [0,068; 3,480] p=0,4722 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 162/364 (44,5%) | 57,955 [32,394; NA] | 114/365 (31,2%) | NA [NA; NA] | 1,899 [1,374; 2,624] p<0,0001 | 1,422 [1,188; 1,703] p=0,0001 | 13,2% [6,6%; 19,8%] p<0,0001 | 1,439 [1,130; 1,832] p=0,0032 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 86/188 (45,7%) | 51,351 [18,825; NA] | 62/193 (32,1%) | NA [40,476; NA] | 1,781 [1,174; 2,702] p=0,0065 | 1,424 [1,101; 1,842] p=0,0071 | 13,6% [3,9%; 23,3%] p=0,0059 | 1,396 [1,007; 1,936] p=0,0454 |
| weiblich | 76/176 (43,2%) | NA [32,394; NA] | 52/172 (30,2%) | NA [NA; NA] | 1,754 [1,128; 2,727] p=0,0124 | 1,428 [1,076; 1,896] p=0,0136 | 12,9% [2,9%; 23,0%] p=0,0114 | 1,300 [0,912; 1,852] p=0,1471 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 89/207 (43,0%) | NA [32,394; NA] | 66/206 (32,0%) | NA [NA; NA] | 1,600 [1,071; 2,391] p=0,0217 | 1,342 [1,042; 1,729] p=0,0228 | 11,0% [1,7%; 20,2%] p=0,0206 | 1,221 [0,887; 1,681] p=0,2200 |
| Alter ≥75 Jahre | 73/157 (46,5%) | 34,694 [18,825; NA] | 48/159 (30,2%) | NA [47,179; NA] | 2,010 [1,267; 3,188] p=0,0029 | 1,540 [1,153; 2,058] p=0,0035 | 16,3% [5,7%; 26,9%] p=0,0025 | 1,546 [1,074; 2,226] p=0,0192 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 154/334 (46,1%) | 50,760 [26,940; NA] | 105/335 (31,3%) | NA [NA; NA] | 1,874 [1,367; 2,569] p<0,0001 | 1,471 [1,209; 1,790] p=0,0001 | 14,8% [7,5%; 22,1%] p<0,0001 | 1,403 [1,094; 1,799] p=0,0076 |
| andere | 8/30 (26,7%) | NA [34,694; NA] | 9/30 (30,0%) | NA [16,033; NA] | 0,848 [0,276; 2,612] p=0,7763 | 0,889 [0,397; 1,992] p=0,7748 | -3,3% [-26,1%; 19,5%] p=0,7743 | 0,758 [0,291; 1,974] p=0,5706 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 77/99 (77,8%) | 2,891 [1,150; 7,261] | 51/99 (51,5%) | 13,963 [6,472; 36,370] | 3,294 [1,779; 6,101] p=0,0001 | 1,510 [1,214; 1,878] p=0,0002 | 26,3% [13,5%; 39,1%] p<0,0001 | 1,779 [1,248; 2,535] p=0,0014 |
| andere | 85/265 (32,1%) | NA [NA; NA] | 63/266 (23,7%) | NA [NA; NA] | 1,522 [1,038; 2,231] p=0,0312 | 1,354 [1,026; 1,788] p=0,0324 | 8,4% [0,8%; 16,0%] p=0,0304 | 1,194 [0,861; 1,656] p=0,2881 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [9,495; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [0,329; NA] | 1,200 [0,073; 19,631] p=0,9029 | 1,143 [0,145; 8,987] p=0,8990 | 3,6% [-50,5%; 57,6%] p=0,8969 | 1,275 [0,115; 14,111] p=0,8432 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 66/151 (43,7%) | 57,955 [27,006; NA] | 32/134 (23,9%) | NA [NA; NA] | 2,475 [1,485; 4,126] p=0,0004 | 1,830 [1,287; 2,603] p=0,0008 | 19,8% [9,1%; 30,5%] p=0,0003 | 1,869 [1,224; 2,852] p=0,0038 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 62/145 (42,8%) | NA [25,856; NA] | 64/167 (38,3%) | 50,070 [30,062; NA] | 1,202 [0,764; 1,892] p=0,4266 | 1,116 [0,852; 1,460] p=0,4253 | 4,4% [-6,5%; 15,4%] p=0,4259 | 1,011 [0,712; 1,435] p=0,9534 |
| ≥90 ml/min | 32/61 (52,5%) | 34,694 [11,598; NA] | 17/60 (28,3%) | NA [33,084; NA] | 2,791 [1,314; 5,930] p=0,0071 | 1,851 [1,160; 2,956] p=0,0099 | 24,1% [7,2%; 41,1%] p=0,0053 | 1,550 [0,858; 2,799] p=0,1463 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 150/332 (45,2%) | 57,955 [30,686; NA] | 108/336 (32,1%) | NA [NA; NA] | 1,740 [1,270; 2,384] p=0,0005 | 1,406 [1,156; 1,709] p=0,0006 | 13,0% [5,7%; 20,4%] p=0,0005 | 1,324 [1,033; 1,697] p=0,0266 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | NA [14,587; NA] | 6/29 (20,7%) | NA [NA; NA] | 2,108 [0,660; 6,734] p=0,2076 | 1,715 [0,729; 4,038] p=0,2169 | 14,8% [-7,6%; 37,2%] p=0,1952 | 1,689 [0,624; 4,567] p=0,3020 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 143/301 (47,5%) | 36,041 [23,458; NA] | 94/304 (30,9%) | NA [NA; NA] | 2,022 [1,450; 2,819] p<0,0001 | 1,536 [1,251; 1,887] p<0,0001 | 16,6% [8,9%; 24,3%] p<0,0001 | 1,538 [1,185; 1,996] p=0,0012 |
| Nicht EMA-Population | 19/63 (30,2%) | NA [NA; NA] | 20/61 (32,8%) | NA [24,378; NA] | 0,885 [0,415; 1,890] p=0,7536 | 0,920 [0,547; 1,547] p=0,7528 | -2,6% [-19,0%; 13,7%] p=0,7527 | 0,685 [0,362; 1,293] p=0,2431 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 49/364 (13,5%) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6%) | NA [NA; NA] | 9,566 [4,007; 22,835] p<0,0001 | 8,189 [3,557; 18,855] p<0,0001 | 11,8% [8,1%; 15,5%] p<0,0001 | 8,074 [3,456; 18,864] p<0,0001 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 26/188 (13,8%) | NA [NA; NA] | 4/193 (2,1%) | NA [NA; NA] | 7,583 [2,592; 22,183] p<0,0001 | 6,673 [2,374; 18,754] p=0,0003 | 11,8% [6,4%; 17,1%] p<0,0001 | 6,573 [2,292; 18,848] p=0,0005 |
| weiblich | 23/176 (13,1%) | NA [NA; NA] | 2/172 (1,2%) | NA [NA; NA] | 12,778 [2,964; 55,093] p<0,0001 | 11,24 [2,691; 46,941] p=0,0009 | 11,9% [6,7%; 17,1%] p<0,0001 | 11,064 [2,606; 46,968] p=0,0011 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 26/207 (12,6%) | NA [NA; NA] | 4/206 (1,9%) | NA [NA; NA] | 7,254 [2,484; 21,183] p<0,0001 | 6,469 [2,298; 18,207] p=0,0004 | 10,6% [5,7%; 15,5%] p<0,0001 | 6,258 [2,182; 17,946] p=0,0006 |
| Alter ≥75 Jahre | 23/157 (14,6%) | NA [NA; NA] | 2/159 (1,3%) | NA [NA; NA] | 13,474 [3,119; 58,203] p<0,0001 | 11,65 [2,793; 48,569] p=0,0008 | 13,4% [7,6%; 19,2%] p<0,0001 | 11,736 [2,765; 49,807] p=0,0008 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 47/334 (14,1%) | NA [NA; NA] | 5/335 (1,5%) | NA [NA; NA] | 10,808 [4,241; 27,543] p<0,0001 | 9,428 [3,797; 23,409] p<0,0001 | 12,6% [8,6%; 16,5%] p<0,0001 | 9,297 [3,696; 23,388] p<0,0001 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,071 [0,178; 24,148] p=0,5569 | 2,000 [0,191; 20,898] p=0,5626 | 3,3% [-7,7%; 14,3%] p=0,5524 | 2,047 [0,186; 22,576] p=0,5587 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 22/99 (22,2%) | NA [NA; NA] | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 6,786 [2,243; 20,527] p=0,0002 | 5,500 [1,967; 15,379] p=0,0012 | 18,2% [9,1%; 27,2%] p<0,0001 | 5,819 [2,004; 16,896] p=0,0012 |
| andere | 27/265 (10,2%) | NA [NA; NA] | 2/266 (0,8%) | NA [NA; NA] | 14,975 [3,523; 63,646] p<0,0001 | 13,55 [3,255; 56,411] p=0,0003 | 9,4% [5,6%; 13,2%] p<0,0001 | 12,859 [3,056; 54,113] p=0,0005 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [0,033; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 20/151 (13,2%) | NA [NA; NA] | 3/134 (2,2%) | NA [NA; NA] | 6,667 [1,934; 22,978] p=0,0007 | 5,916 [1,798; 19,466] p=0,0034 | 11,0% [5,0%; 17,0%] p=0,0003 | 5,907 [1,754; 19,900] p=0,0042 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 22/145 (15,2%) | NA [NA; NA] | 3/167 (1,8%) | NA [NA; NA] | 9,778 [2,862; 33,409] p<0,0001 | 8,446 [2,581; 27,640] p=0,0004 | 13,4% [7,2%; 19,6%] p<0,0001 | 8,272 [2,474; 27,659] p=0,0006 |
| ≥90 ml/min | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 0/60 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 9,8% [2,4%; 17,3%] p=0,0099 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 44/332 (13,3%) | NA [NA; NA] | 5/336 (1,5%) | NA [NA; NA] | 10,114 [3,957; 25,849] p<0,0001 | 8,906 [3,576; 22,180] p<0,0001 | 11,8% [7,9%; 15,6%] p<0,0001 | 8,705 [3,450; 21,968] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 5/31 (16,1%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 5,385 [0,589; 49,202] p=0,1047 | 4,677 [0,581; 37,683] p=0,1473 | 12,7% [-1,9%; 27,2%] p=0,0876 | 4,823 [0,563; 41,304] p=0,1510 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 40/301 (13,3%) | NA [NA; NA] | 4/304 (1,3%) | NA [NA; NA] | 11,494 [4,058; 32,556] p<0,0001 | 10,10 [3,659; 27,879] p<0,0001 | 12,0% [7,9%; 16,0%] p<0,0001 | 10,036 [3,589; 28,065] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 9/63 (14,3%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 4,917 [1,017; 23,775] p=0,0318 | 4,357 [0,981; 19,356] p=0,0530 | 11,0% [1,3%; 20,7%] p=0,0266 | 4,064 [0,876; 18,854] p=0,0734 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 17/364 (4,7%) | NA [NA; NA] | 24/365 (6,6%) | NA [NA; NA] | 0,683 [0,358; 1,306] p=0,2499 | 0,703 [0,386; 1,282] p=0,2504 | -2,0% [-5,3%; 1,3%] p=0,2462 | 0,523 [0,279; 0,981] p=0,0436 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 7/188 (3,7%) | NA [NA; NA] | 12/193 (6,2%) | NA [NA; NA] | 0,583 [0,225; 1,515] p=0,2641 | 0,599 [0,241; 1,488] p=0,2696 | -2,5% [-6,8%; 1,9%] p=0,2612 | 0,455 [0,178; 1,162] p=0,0996 |
| weiblich | 10/176 (5,7%) | NA [NA; NA] | 12/172 (7,0%) | NA [NA; NA] | 0,803 [0,338; 1,911] p=0,6202 | 0,814 [0,361; 1,835] p=0,6204 | -1,3% [-6,4%; 3,8%] p=0,6199 | 0,579 [0,248; 1,353] p=0,2072 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 10/207 (4,8%) | NA [NA; NA] | 14/206 (6,8%) | NA [NA; NA] | 0,696 [0,302; 1,605] p=0,3939 | 0,711 [0,323; 1,564] p=0,3961 | -2,0% [-6,5%; 2,5%] p=0,3931 | 0,534 [0,236; 1,210] p=0,1328 |
| Alter ≥75 Jahre | 7/157 (4,5%) | NA [NA; NA] | 10/159 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0,695 [0,258; 1,875] p=0,4715 | 0,709 [0,277; 1,815] p=0,4734 | -1,8% [-6,8%; 3,1%] p=0,4700 | 0,505 [0,190; 1,340] p=0,1702 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 16/334 (4,8%) | NA [NA; NA] | 21/335 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0,752 [0,385; 1,468] p=0,4033 | 0,764 [0,406; 1,438] p=0,4046 | -1,5% [-4,9%; 2,0%] p=0,4026 | 0,554 [0,287; 1,068] p=0,0778 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 0,310 [0,030; 3,168] p=0,3047 | 0,333 [0,037; 3,026] p=0,3290 | -6,7% [-19,2%; 5,8%] p=0,2963 | 0,270 [0,028; 2,619] p=0,2588 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 7/99 (7,1%) | NA [NA; NA] | 10/99 (10,1%) | NA [NA; NA] | 0,677 [0,247; 1,857] p=0,4478 | 0,700 [0,278; 1,765] p=0,4497 | -3,0% [-10,8%; 4,8%] p=0,4460 | 0,520 [0,196; 1,383] p=0,1900 |
| andere | 10/265 (3,8%) | NA [NA; NA] | 14/266 (5,3%) | NA [NA; NA] | 0,706 [0,308; 1,619] p=0,4092 | 0,717 [0,324; 1,585] p=0,4112 | -1,5% [-5,0%; 2,0%] p=0,4083 | 0,517 [0,228; 1,170] p=0,1135 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [18,661; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -25,0% [-67,4%; 17,4%] p=0,2482 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 5/151 (3,3%) | NA [NA; NA] | 8/134 (6,0%) | NA [NA; NA] | 0,539 [0,172; 1,691] p=0,2838 | 0,555 [0,186; 1,654] p=0,2905 | -2,7% [-7,6%; 2,3%] p=0,2898 | 0,413 [0,134; 1,269] p=0,1224 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 7/145 (4,8%) | NA [NA; NA] | 12/167 (7,2%) | NA [NA; NA] | 0,655 [0,251; 1,711] p=0,3858 | 0,672 [0,272; 1,661] p=0,3891 | -2,4% [-7,6%; 2,9%] p=0,3783 | 0,489 [0,191; 1,251] p=0,1357 |
| ≥90 ml/min | 5/61 (8,2%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 1,696 [0,387; 7,438] p=0,4811 | 1,639 [0,410; 6,557] p=0,4846 | 3,2% [-5,6%; 12,0%] p=0,4775 | 1,225 [0,288; 5,211] p=0,7832 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 16/332 (4,8%) | NA [NA; NA] | 21/336 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0,759 [0,389; 1,483] p=0,4193 | 0,771 [0,410; 1,451] p=0,4205 | -1,4% [-4,9%; 2,0%] p=0,4183 | 0,550 [0,285; 1,061] p=0,0745 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 3/29 (10,3%) | NA [NA; NA] | 0,289 [0,028; 2,949] p=0,2733 | 0,312 [0,034; 2,831] p=0,3005 | -7,1% [-19,8%; 5,6%] p=0,2723 | 0,295 [0,031; 2,833] p=0,2899 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 16/301 (5,3%) | NA [NA; NA] | 20/304 (6,6%) | NA [NA; NA] | 0,797 [0,405; 1,570] p=0,5117 | 0,808 [0,427; 1,529] p=0,5123 | -1,3% [-5,0%; 2,5%] p=0,5110 | 0,604 [0,311; 1,171] p=0,1355 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 1/63 (1,6%) | NA [NA; NA] | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 0,230 [0,025; 2,118] p=0,1613 | 0,242 [0,028; 2,105] p=0,1986 | -5,0% [-11,9%; 2,0%] p=0,1602 | 0,161 [0,018; 1,464] p=0,1049 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 13/364 (3,6%) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8%) | NA [NA; NA] | 4,468 [1,246; 16,031] p=0,0117 | 4,292 [1,243; 14,817] p=0,0212 | 2,7% [0,6%; 4,8%] p=0,0113 | 4,085 [1,161; 14,367] p=0,0283 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 9/207 (4,3%) | NA [NA; NA] | 3/206 (1,5%) | NA [NA; NA] | 3,076 [0,821; 11,528] p=0,0806 | 2,986 [0,820; 10,871] p=0,0971 | 2,9% [-0,3%; 6,1%] p=0,0788 | 2,833 [0,765; 10,488] p=0,1190 |
| Alter ≥75 Jahre | 4/157 (2,5%) | NA [NA; NA] | 0/159 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 2,5% [0,1%; 5,0%] p=0,0428 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 11/334 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3/335 (0,9%) | NA [NA; NA] | 3,769 [1,042; 13,633] p=0,0304 | 3,678 [1,035; 13,064] p=0,0440 | 2,4% [0,2%; 4,6%] p=0,0298 | 3,314 [0,921; 11,925] p=0,0666 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 13/332 (3,9%) | NA [NA; NA] | 3/336 (0,9%) | NA [NA; NA] | 4,524 [1,277; 16,023] p=0,0107 | 4,386 [1,261; 15,249] p=0,0201 | 3,0% [0,7%; 5,3%] p=0,0105 | 4,008 [1,139; 14,108] p=0,0306 |
| beeinträchtigt | 0/31 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 9/301 (3,0%) | NA [NA; NA] | 2/304 (0,7%) | NA [NA; NA] | 4,654 [0,997; 21,722] p=0,0320 | 4,545 [0,990; 20,861] p=0,0515 | 2,3% [0,2%; 4,5%] p=0,0317 | 4,259 [0,918; 19,755] p=0,0642 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 4,068 [0,442; 37,475] p=0,1843 | 3,873 [0,445; 33,679] p=0,2198 | 4,7% [-2,1%; 11,5%] p=0,1754 | 3,255 [0,360; 29,469] p=0,2937 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 10/364 (2,7%) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,510 [0,233; 1,119] p=0,0887 | 0,530 [0,252; 1,116] p=0,0948 | -2,4% [-5,2%; 0,4%] p=0,0880 | 0,372 [0,172; 0,807] p=0,0123 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 5/188 (2,7%) | NA [NA; NA] | 12/193 (6,2%) | NA [NA; NA] | 0,412 [0,142; 1,193] p=0,0931 | 0,428 [0,154; 1,191] p=0,1040 | -3,6% [-7,7%; 0,6%] p=0,0898 | 0,295 [0,103; 0,841] p=0,0224 |
| weiblich | 5/176 (2,8%) | NA [NA; NA] | 7/172 (4,1%) | NA [NA; NA] | 0,689 [0,214; 2,215] p=0,5305 | 0,698 [0,226; 2,157] p=0,5323 | -1,2% [-5,1%; 2,6%] p=0,5305 | 0,475 [0,149; 1,515] p=0,2082 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 5/207 (2,4%) | NA [NA; NA] | 5/206 (2,4%) | NA [NA; NA] | 0,995 [0,284; 3,490] p=0,9938 | 0,995 [0,292; 3,386] p=0,9938 | -0,0% [-3,0%; 3,0%] p=0,9938 | 0,719 [0,207; 2,501] p=0,6043 |
| Alter ≥75 Jahre | 5/157 (3,2%) | NA [NA; NA] | 14/159 (8,8%) | NA [NA; NA] | 0,341 [0,120; 0,970] p=0,0359 | 0,362 [0,133; 0,980] p=0,0456 | -5,6% [-10,8%; -0,4%] p=0,0338 | 0,236 [0,084; 0,660] p=0,0060 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 10/334 (3,0%) | NA [NA; NA] | 19/335 (5,7%) | NA [NA; NA] | 0,513 [0,235; 1,121] p=0,0893 | 0,528 [0,249; 1,118] p=0,0953 | -2,7% [-5,8%; 0,4%] p=0,0882 | 0,357 [0,165; 0,772] p=0,0089 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| andere | 10/265 (3,8%) | NA [NA; NA] | 19/266 (7,1%) | NA [NA; NA] | 0,510 [0,232; 1,118] p=0,0879 | 0,528 [0,250; 1,115] p=0,0939 | -3,4% [-7,2%; 0,5%] p=0,0865 | 0,369 [0,171; 0,797] p=0,0112 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | 30,390 [0,263; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [36,140; NA] | 2,250 [0,149; 33,933] p=0,5723 | 1,714 [0,256; 11,470] p=0,5783 | 17,9% [-38,2%; 73,9%] p=0,5325 | 2,700 [0,272; 26,783] p=0,3961 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 6/151 (4,0%) | NA [NA; NA] | 8/134 (6,0%) | NA [NA; NA] | 0,652 [0,220; 1,929] p=0,4371 | 0,666 [0,237; 1,869] p=0,4397 | -2,0% [-7,1%; 3,1%] p=0,4410 | 0,431 [0,149; 1,249] p=0,1211 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 1/145 (0,7%) | NA [NA; NA] | 7/167 (4,2%) | NA [NA; NA] | 0,159 [0,019; 1,306] p=0,0513 | 0,165 [0,020; 1,322] p=0,0896 | -3,5% [-6,8%; -0,2%] p=0,0390 | 0,112 [0,014; 0,919] p=0,0414 |
| ≥90 ml/min | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -5,0% [-10,5%; 0,5%] p=0,0756 | 0,000 [0,000;] p=0,9956 |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 9/332 (2,7%) | NA [NA; NA] | 19/336 (5,7%) | NA [NA; NA] | 0,465 [0,207; 1,043] p=0,0578 | 0,479 [0,220; 1,044] p=0,0641 | -2,9% [-6,0%; 0,1%] p=0,0565 | 0,322 [0,145; 0,716] p=0,0054 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 9/301 (3,0%) | NA [NA; NA] | 19/304 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0,462 [0,206; 1,039] p=0,0566 | 0,478 [0,220; 1,040] p=0,0629 | -3,3% [-6,6%; 0,1%] p=0,0552 | 0,331 [0,149; 0,738] p=0,0068 |
| Nicht EMA-Population | 1/63 (1,6%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,6% [-1,5%; 4,7%] p=0,3134 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit | | | | | | | | |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 132/364 (36,3%) | NA [NA; NA] | 88/365 (24,1%) | NA [NA; NA] | 1,785 [1,296; 2,458] p=0,0004 | 1,503 [1,197; 1,888] p=0,0004 | 12,2% [5,5%; 18,8%] p=0,0003 | 1,512 [1,152; 1,984] p=0,0029 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 63/188 (33,5%) | NA [NA; NA] | 37/193 (19,2%) | NA [NA; NA] | 2,125 [1,329; 3,397] p=0,0015 | 1,748 [1,228; 2,487] p=0,0019 | 14,3% [5,6%; 23,1%] p=0,0013 | 1,706 [1,136; 2,563] p=0,0100 |
| weiblich | 69/176 (39,2%) | NA [48,624; NA] | 51/172 (29,7%) | NA [NA; NA] | 1,530 [0,980; 2,389] p=0,0612 | 1,322 [0,985; 1,775] p=0,0632 | 9,6% [-0,4%; 19,5%] p=0,0593 | 1,286 [0,894; 1,848] p=0,1748 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 84/207 (40,6%) | NA [45,207; NA] | 48/206 (23,3%) | NA [NA; NA] | 2,248 [1,468; 3,441] p=0,0002 | 1,742 [1,293; 2,345] p=0,0003 | 17,3% [8,4%; 26,1%] p=0,0001 | 1,738 [1,218; 2,481] p=0,0023 |
| Alter ≥75 Jahre | 48/157 (30,6%) | NA [NA; NA] | 40/159 (25,2%) | NA [NA; NA] | 1,310 [0,800; 2,146] p=0,2836 | 1,215 [0,850; 1,737] p=0,2844 | 5,4% [-4,5%; 15,3%] p=0,2822 | 1,149 [0,754; 1,749] p=0,5183 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 123/334 (36,8%) | NA [NA; NA] | 80/335 (23,9%) | NA [NA; NA] | 1,858 [1,329; 2,599] p=0,0003 | 1,542 [1,216; 1,955] p=0,0003 | 12,9% [6,0%; 19,8%] p=0,0002 | 1,510 [1,139; 2,003] p=0,0042 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [19,055; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [37,651; NA] | 1,179 [0,383; 3,629] p=0,7763 | 1,125 [0,502; 2,521] p=0,7748 | 3,3% [-19,5%; 26,1%] p=0,7743 | 1,029 [0,396; 2,676] p=0,9528 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 48/99 (48,5%) | 22,998 [8,214; NA] | 26/99 (26,3%) | NA [NA; NA] | 2,643 [1,455; 4,798] p=0,0013 | 1,846 [1,253; 2,720] p=0,0019 | 22,2% [9,1%; 35,3%] p=0,0009 | 2,045 [1,268; 3,298] p=0,0033 |
| andere | 84/265 (31,7%) | NA [NA; NA] | 62/266 (23,3%) | NA [NA; NA] | 1,527 [1,040; 2,243] p=0,0305 | 1,360 [1,027; 1,801] p=0,0318 | 8,4% [0,8%; 16,0%] p=0,0297 | 1,273 [0,916; 1,769] p=0,1505 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 16,263 [0,066; 40,772] | 1/4 (25,0%) | NA [4,895; NA] | 4,000 [0,265; 60,325] p=0,3261 | 2,286 [0,372; 14,031] p=0,3719 | 32,1% [-23,9%; 88,2%] p=0,2612 | 3,874 [0,428; 35,064] p=0,2282 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 48/151 (31,8%) | NA [NA; NA] | 36/134 (26,9%) | NA [NA; NA] | 1,269 [0,759; 2,119] p=0,3638 | 1,183 [0,822; 1,703] p=0,3652 | 4,9% [-5,6%; 15,5%] p=0,3609 | 1,138 [0,738; 1,755] p=0,5594 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 55/145 (37,9%) | NA [53,388; NA] | 39/167 (23,4%) | NA [NA; NA] | 2,006 [1,228; 3,277] p=0,0052 | 1,624 [1,151; 2,293] p=0,0058 | 14,6% [4,4%; 24,8%] p=0,0050 | 1,575 [1,044; 2,377] p=0,0304 |
| ≥90 ml/min | 25/61 (41,0%) | NA [13,799; NA] | 12/60 (20,0%) | NA [NA; NA] | 2,778 [1,232; 6,261] p=0,0126 | 2,049 [1,137; 3,693] p=0,0169 | 21,0% [5,0%; 36,9%] p=0,0100 | 2,050 [1,028; 4,088] p=0,0414 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 119/332 (35,8%) | NA [NA; NA] | 75/336 (22,3%) | NA [NA; NA] | 1,944 [1,383; 2,734] p=0,0001 | 1,606 [1,256; 2,054] p=0,0002 | 13,5% [6,7%; 20,3%] p=0,0001 | 1,552 [1,162; 2,074] p=0,0029 |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9%) | NA [1,643; NA] | 13/29 (44,8%) | 50,300 [2,760; NA] | 0,889 [0,320; 2,470] p=0,8227 | 0,935 [0,525; 1,668] p=0,8212 | -2,9% [-28,0%; 22,2%] p=0,8212 | 0,991 [0,459; 2,141] p=0,9822 |
| Jegliche UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - Übelkeit - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 112/301 (37,2%) | NA [54,341; NA] | 73/304 (24,0%) | NA [NA; NA] | 1,875 [1,319; 2,666] p=0,0004 | 1,550 [1,209; 1,986] p=0,0005 | 13,2% [5,9%; 20,5%] p=0,0004 | 1,556 [1,158; 2,090] p=0,0034 |
| Nicht EMA-Population | 20/63 (31,7%) | NA [NA; NA] | 15/61 (24,6%) | NA [NA; NA] | 1,426 [0,649; 3,137] p=0,3780 | 1,291 [0,731; 2,281] p=0,3793 | 7,2% [-8,6%; 22,9%] p=0,3740 | 1,092 [0,557; 2,140] p=0,7988 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 40/364 (11,0%) | NA [NA; NA] | 47/365 (12,9%) | NA [NA; NA] | 0,832 [0,529; 1,308] p=0,4253 | 0,852 [0,574; 1,264] p=0,4259 | -1,9% [-6,6%; 2,8%] p=0,4244 | 0,639 [0,416; 0,981] p=0,0408 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 17/188 (9,0%) | NA [NA; NA] | 27/193 (14,0%) | NA [NA; NA] | 0,611 [0,321; 1,163] p=0,1314 | 0,646 [0,365; 1,146] p=0,1353 | -4,9% [-11,3%; 1,4%] p=0,1288 | 0,500 [0,271; 0,921] p=0,0261 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 23/176 (13,1%) | NA [NA; NA] | 20/172 (11,6%) | NA [NA; NA] | 1,142 [0,602; 2,166] p=0,6836 | 1,124 [0,641; 1,970] p=0,6834 | 1,4% [-5,5%; 8,4%] p=0,6829 | 0,884 [0,484; 1,615] p=0,6885 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 25/207 (12,1%) | NA [NA; NA] | 30/206 (14,6%) | NA [NA; NA] | 0,806 [0,456; 1,425] p=0,4578 | 0,829 [0,506; 1,360] p=0,4582 | -2,5% [-9,0%; 4,1%] p=0,4570 | 0,611 [0,358; 1,044] p=0,0713 |
| Alter ≥75 Jahre | 15/157 (9,6%) | NA [NA; NA] | 17/159 (10,7%) | NA [NA; NA] | 0,882 [0,424; 1,835] p=0,7379 | 0,894 [0,463; 1,726] p=0,7377 | -1,1% [-7,8%; 5,5%] p=0,7374 | 0,762 [0,379; 1,530] p=0,4449 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 38/334 (11,4%) | NA [NA; NA] | 39/335 (11,6%) | NA [NA; NA] | 0,974 [0,606; 1,567] p=0,9147 | 0,977 [0,642; 1,488] p=0,9146 | -0,3% [-5,1%; 4,6%] p=0,9146 | 0,774 [0,494; 1,214] p=0,2651 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [14,653; NA] | 0,196 [0,038; 1,020] p=0,0393 | 0,250 [0,058; 1,081] p=0,0636 | -20,0% [-38,2%; -1,8%] p=0,0310 | 0,162 [0,034; 0,775] p=0,0227 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 12/99 (12,1%) | NA [NA; NA] | 18/99 (18,2%) | NA [NA; NA] | 0,621 [0,282; 1,369] p=0,2355 | 0,667 [0,339; 1,310] p=0,2392 | -6,1% [-16,0%; 3,9%] p=0,2327 | 0,480 [0,229; 1,007] p=0,0523 |
| andere | 28/265 (10,6%) | NA [NA; NA] | 29/266 (10,9%) | NA [NA; NA] | 0,966 [0,557; 1,673] p=0,9005 | 0,969 [0,593; 1,583] p=0,9004 | -0,3% [-5,6%; 4,9%] p=0,9004 | 0,770 [0,457; 1,298] p=0,3260 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [0,427; NA] | 2/4 (50,0%) | NA [14,653; NA] | 0,167 [0,009; 2,984] p=0,2225 | 0,286 [0,036; 2,247] p=0,2338 | -35,7% [-91,1%; 19,7%] p=0,2067 | 0,410 [0,036; 4,616] p=0,4708 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 17/151 (11,3%) | NA [NA; NA] | 11/134 (8,2%) | NA [NA; NA] | 1,419 [0,639; 3,147] p=0,3889 | 1,371 [0,666; 2,823] p=0,3911 | 3,0% [-3,8%; 9,9%] p=0,3834 | 1,209 [0,564; 2,590] p=0,6252 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 18/145 (12,4%) | NA [NA; NA] | 23/167 (13,8%) | NA [NA; NA] | 0,887 [0,458; 1,719] p=0,7236 | 0,901 [0,507; 1,602] p=0,7234 | -1,4% [-8,9%; 6,1%] p=0,7222 | 0,663 [0,356; 1,235] p=0,1956 |
| ≥90 ml/min | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 11/60 (18,3%) | NA [48,394; NA] | 0,313 [0,094; 1,045] p=0,0503 | 0,358 [0,121; 1,061] p=0,0639 | -11,8% [-23,4%; -0,2%] p=0,0465 | 0,230 [0,072; 0,731] p=0,0128 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 39/332 (11,7%) | NA [NA; NA] | 42/336 (12,5%) | NA [NA; NA] | 0,932 [0,585; 1,483] p=0,7658 | 0,940 [0,625; 1,414] p=0,7657 | -0,8% [-5,7%; 4,2%] p=0,7656 | 0,737 [0,475; 1,144] p=0,1739 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 5/29 (17,2%) | NA [32,789; NA] | 0,160 [0,017; 1,463] p=0,0729 | 0,187 [0,023; 1,507] p=0,1154 | -14,0% [-29,1%; 1,1%] p=0,0687 | 0,163 [0,019; 1,399] p=0,0981 |
| Jegliche UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 32/301 (10,6%) | NA [NA; NA] | 38/304 (12,5%) | NA [NA; NA] | 0,833 [0,505; 1,373] p=0,4728 | 0,850 [0,546; 1,324] p=0,4731 | -1,9% [-7,0%; 3,2%] p=0,4721 | 0,698 [0,435; 1,121] p=0,1370 |
| Nicht EMA-Population | 8/63 (12,7%) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 0,840 [0,302; 2,342] p=0,7404 | 0,861 [0,355; 2,085] p=0,7396 | -2,1% [-14,2%; 10,1%] p=0,7395 | 0,517 [0,197; 1,354] p=0,1790 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 223/364 (61,3%) | 9,331 [3,713; 17,708] | 165/365 (45,2%) | 29,470 [20,862; 50,037] | 1,952 [1,448; 2,632] p<0,0001 | 1,358 [1,183; 1,558] p<0,0001 | 16,1% [9,1%; 23,2%] p<0,0001 | 1,540 [1,257; 1,887] p<0,0001 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 113/188 (60,1%) | 7,228 [2,563; 25,823] | 89/193 (46,1%) | 37,355 [15,869; 51,088] | 1,761 [1,172; 2,644] p=0,0063 | 1,303 [1,076; 1,579] p=0,0068 | 14,0% [4,1%; 23,9%] p=0,0057 | 1,446 [1,094; 1,913] p=0,0096 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 110/176 (62,5%) | 11,992 [3,713; 20,501] | 76/172 (44,2%) | 28,353 [14,062; NA] | 2,105 [1,371; 3,232] p=0,0006 | 1,414 [1,154; 1,733] p=0,0008 | 18,3% [8,0%; 28,6%] p=0,0005 | 1,576 [1,176; 2,112] p=0,0023 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 114/207 (55,1%) | 19,318 [7,425; 46,850] | 85/206 (41,3%) | 48,756 [25,561; NA] | 1,745 [1,182; 2,577] p=0,0050 | 1,335 [1,088; 1,637] p=0,0056 | 13,8% [4,3%; 23,4%] p=0,0046 | 1,408 [1,061; 1,867] p=0,0176 |
| Alter ≥75 Jahre | 109/157 (69,4%) | 2,793 [1,610; 11,992] | 80/159 (50,3%) | 21,979 [8,378; 35,647] | 2,242 [1,415; 3,553] p=0,0005 | 1,380 [1,146; 1,662] p=0,0007 | 19,1% [8,5%; 29,7%] p=0,0004 | 1,674 [1,254; 2,236] p=0,0005 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 203/334 (60,8%) | 10,809 [4,567; 19,318] | 154/335 (46,0%) | 28,517 [17,544; 50,037] | 1,821 [1,339; 2,476] p=0,0001 | 1,322 [1,144; 1,528] p=0,0002 | 14,8% [7,3%; 22,3%] p=0,0001 | 1,459 [1,182; 1,800] p=0,0004 |
| andere | 20/30 (66,7%) | 1,659 [0,723; 27,565] | 11/30 (36,7%) | 47,376 [10,086; NA] | 3,455 [1,195; 9,990] p=0,0211 | 1,818 [1,066; 3,101] p=0,0282 | 30,0% [5,9%; 54,1%] p=0,0148 | 2,268 [1,084; 4,747] p=0,0298 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 69/99 (69,7%) | 1,610 [0,821; 13,306] | 42/99 (42,4%) | 25,561 [10,185; NA] | 3,121 [1,738; 5,605] p=0,0001 | 1,643 [1,262; 2,139] p=0,0002 | 27,3% [14,0%; 40,6%] p<0,0001 | 2,083 [1,417; 3,061] p=0,0002 |
| andere | 154/265 (58,1%) | 13,832 [6,505; 30,620] | 123/266 (46,2%) | 29,470 [17,544; 51,088] | 1,613 [1,145; 2,273] p=0,0062 | 1,257 [1,066; 1,482] p=0,0066 | 11,9% [3,4%; 20,3%] p=0,0058 | 1,346 [1,061; 1,707] p=0,0144 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 2,793 [0,690; NA] | 4/4 (100,0%) | 3,762 [0,690; 47,376] | NA | 0,571 [0,301; 1,085] p=0,0873 | -42,9% [-79,5%; -6,2%] p=0,0219 | 1,381 [0,285; 6,686] p=0,6883 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 105/151 (69,5%) | 4,567 [1,446; 13,306] | 56/134 (41,8%) | 42,940 [15,310; NA] | 3,179 [1,952; 5,178] p<0,0001 | 1,664 [1,327; 2,086] p<0,0001 | 27,7% [16,6%; 38,9%] p<0,0001 | 2,057 [1,486; 2,847] p<0,0001 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 79/145 (54,5%) | 23,491 [4,600; NA] | 79/167 (47,3%) | 22,308 [12,517; NA] | 1,333 [0,853; 2,083] p=0,2067 | 1,152 [0,926; 1,433] p=0,2052 | 7,2% [-3,9%; 18,3%] p=0,2047 | 1,157 [0,846; 1,583] p=0,3611 |
| ≥90 ml/min | 35/61 (57,4%) | 10,579 [1,643; NA] | 26/60 (43,3%) | 45,142 [13,864; 57,331] | 1,760 [0,857; 3,616] p=0,1239 | 1,324 [0,923; 1,900] p=0,1277 | 14,0% [-3,6%; 31,7%] p=0,1187 | 1,438 [0,860; 2,406] p=0,1665 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 202/332 (60,8%) | 10,809 [4,567; 19,811] | 152/336 (45,2%) | 35,647 [21,979; 50,037] | 1,881 [1,383; 2,559] p<0,0001 | 1,345 [1,162; 1,556] p<0,0001 | 15,6% [8,1%; 23,1%] p<0,0001 | 1,476 [1,195; 1,823] p=0,0003 |
| beeinträchtigt | 20/31 (64,5%) | 1,413 [0,690; 42,710] | 13/29 (44,8%) | 12,879 [2,760; NA] | 2,238 [0,793; 6,317] p=0,1287 | 1,439 [0,890; 2,328] p=0,1378 | 19,7% [-5,0%; 44,4%] p=0,1186 | 1,888 [0,936; 3,810] p=0,0760 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 185/301 (61,5%) | 7,425 [3,285; 15,869] | 139/304 (45,7%) | 28,517 [17,544; 50,037] | 1,893 [1,370; 2,617] p=0,0001 | 1,344 [1,155; 1,564] p=0,0001 | 15,7% [7,9%; 23,6%] p<0,0001 | 1,543 [1,237; 1,923] p=0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 38/63 (60,3%) | 27,565 [3,450; 56,246] | 26/61 (42,6%) | 48,756 [13,306; NA] | 2,046 [1,000; 4,186] p=0,0496 | 1,415 [0,994; 2,015] p=0,0541 | 17,7% [0,4%; 35,0%] p=0,0452 | 1,414 [0,855; 2,337] p=0,1767 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 73/364 (20,1%) | NA [NA; NA] | 41/365 (11,2%) | NA [NA; NA] | 2,003 [1,323; 3,033] p=0,0009 | 1,792 [1,260; 2,550] p=0,0012 | 8,9% [3,7%; 14,1%] p=0,0008 | 1,764 [1,200; 2,594] p=0,0039 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 37/188 (19,7%) | NA [NA; NA] | 22/193 (11,4%) | NA [NA; NA] | 1,905 [1,076; 3,372] p=0,0257 | 1,727 [1,060; 2,813] p=0,0283 | 8,3% [1,0%; 15,5%] p=0,0249 | 1,700 [1,001; 2,887] p=0,0497 |
| weiblich | 36/176 (20,5%) | NA [NA; NA] | 19/172 (11,0%) | NA [NA; NA] | 2,071 [1,135; 3,778] p=0,0163 | 1,852 [1,107; 3,098] p=0,0189 | 9,4% [1,8%; 17,0%] p=0,0150 | 1,722 [0,986; 3,010] p=0,0562 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 38/207 (18,4%) | NA [NA; NA] | 22/206 (10,7%) | NA [NA; NA] | 1,881 [1,069; 3,309] p=0,0270 | 1,719 [1,055; 2,801] p=0,0297 | 7,7% [0,9%; 14,4%] p=0,0258 | 1,604 [0,946; 2,719] p=0,0791 |
| Alter ≥75 Jahre | 35/157 (22,3%) | NA [NA; NA] | 19/159 (11,9%) | NA [NA; NA] | 2,114 [1,150; 3,887] p=0,0147 | 1,866 [1,117; 3,116] p=0,0172 | 10,3% [2,1%; 18,6%] p=0,0138 | 1,849 [1,056; 3,237] p=0,0316 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 61/334 (18,3%) | NA [NA; NA] | 37/335 (11,0%) | NA [NA; NA] | 1,800 [1,159; 2,795] p=0,0083 | 1,654 [1,132; 2,416] p=0,0093 | 7,2% [1,9%; 12,6%] p=0,0080 | 1,576 [1,046; 2,375] p=0,0296 |
| andere | 12/30 (40,0%) | NA [2,563; NA] | 4/30 (13,3%) | NA [34,727; NA] | 4,333 [1,203; 15,605] p=0,0206 | 3,000 [1,090; 8,254] p=0,0334 | 26,7% [5,3%; 48,0%] p=0,0143 | 3,233 [1,038; 10,073] p=0,0429 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 31/99 (31,3%) | NA [NA; NA] | 13/99 (13,1%) | NA [NA; NA] | 3,016 [1,466; 6,205] p=0,0021 | 2,385 [1,329; 4,279] p=0,0036 | 18,2% [6,9%; 29,5%] p=0,0016 | 2,540 [1,327; 4,861] p=0,0049 |
| andere | 42/265 (15,8%) | NA [NA; NA] | 28/266 (10,5%) | NA [NA; NA] | 1,601 [0,960; 2,671] p=0,0701 | 1,506 [0,963; 2,354] p=0,0727 | 5,3% [-0,4%; 11,1%] p=0,0691 | 1,391 [0,860; 2,250] p=0,1781 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [1,643; NA] | 2/4 (50,0%) | 34,727 [19,811; NA] | 0,167 [0,009; 2,984] p=0,2225 | 0,286 [0,036; 2,247] p=0,2338 | -35,7% [-91,1%; 19,7%] p=0,2067 | 0,474 [0,042; 5,348] p=0,5464 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 37/151 (24,5%) | NA [NA; NA] | 13/134 (9,7%) | NA [NA; NA] | 3,021 [1,528; 5,973] p=0,0011 | 2,526 [1,404; 4,545] p=0,0020 | 14,8% [6,3%; 23,3%] p=0,0006 | 2,659 [1,412; 5,005] p=0,0024 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 26/145 (17,9%) | NA [NA; NA] | 20/167 (12,0%) | NA [NA; NA] | 1,606 [0,854; 3,018] p=0,1396 | 1,497 [0,874; 2,566] p=0,1420 | 6,0% [-2,0%; 13,9%] p=0,1422 | 1,334 [0,742; 2,397] p=0,3353 |
| ≥90 ml/min | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 6/60 (10,0%) | 57,331 [NA; NA] | 1,558 [0,518; 4,684] p=0,4294 | 1,475 [0,560; 3,890] p=0,4317 | 4,8% [-6,9%; 16,5%] p=0,4257 | 1,265 [0,440; 3,636] p=0,6622 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 66/332 (19,9%) | NA [NA; NA] | 35/336 (10,4%) | NA [NA; NA] | 2,134 [1,372; 3,319] p=0,0006 | 1,908 [1,304; 2,793] p=0,0009 | 9,5% [4,1%; 14,9%] p=0,0006 | 1,801 [1,193; 2,718] p=0,0051 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [NA; NA] | 6/29 (20,7%) | NA [NA; NA] | 0,920 [0,260; 3,261] p=0,8981 | 0,935 [0,340; 2,574] p=0,8972 | -1,3% [-21,6%; 18,9%] p=0,8973 | 0,973 [0,314; 3,018] p=0,9622 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 67/301 (22,3%) | NA [NA; NA] | 32/304 (10,5%) | NA [NA; NA] | 2,434 [1,543; 3,840] p<0,0001 | 2,115 [1,432; 3,123] p=0,0002 | 11,7% [5,9%; 17,6%] p<0,0001 | 2,134 [1,399; 3,255] p=0,0004 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8%) | NA [57,331; NA] | 0,608 [0,203; 1,826] p=0,3738 | 0,646 [0,244; 1,705] p=0,3770 | -5,2% [-16,7%; 6,2%] p=0,3718 | 0,469 [0,164; 1,338] p=0,1568 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 72/364 (19,8%) | NA [NA; NA] | 48/365 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,644 [1,100; 2,457] p=0,0147 | 1,507 [1,081; 2,100] p=0,0155 | 6,7% [1,3%; 12,0%] p=0,0141 | 1,448 [1,003; 2,089] p=0,0482 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 42/188 (22,3%) | NA [NA; NA] | 24/193 (12,4%) | NA [NA; NA] | 2,026 [1,171; 3,505] p=0,0107 | 1,797 [1,135; 2,845] p=0,0125 | 9,9% [2,3%; 17,5%] p=0,0102 | 1,798 [1,088; 2,971] p=0,0222 |
| weiblich | 30/176 (17,0%) | NA [NA; NA] | 24/172 (14,0%) | NA [NA; NA] | 1,267 [0,707; 2,271] p=0,4264 | 1,222 [0,745; 2,002] p=0,4270 | 3,1% [-4,5%; 10,7%] p=0,4249 | 1,112 [0,648; 1,908] p=0,6992 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 35/207 (16,9%) | NA [NA; NA] | 23/206 (11,2%) | NA [NA; NA] | 1,619 [0,919; 2,851] p=0,0934 | 1,514 [0,928; 2,471] p=0,0965 | 5,7% [-0,9%; 12,4%] p=0,0918 | 1,435 [0,846; 2,433] p=0,1799 |
| Alter ≥75 Jahre | 37/157 (23,6%) | NA [NA; NA] | 25/159 (15,7%) | NA [NA; NA] | 1,653 [0,940; 2,905] p=0,0797 | 1,499 [0,949; 2,367] p=0,0826 | 7,8% [-0,9%; 16,6%] p=0,0780 | 1,455 [0,874; 2,421] p=0,1490 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 63/334 (18,9%) | NA [NA; NA] | 46/335 (13,7%) | NA [NA; NA] | 1,461 [0,965; 2,211] p=0,0726 | 1,374 [0,969; 1,947] p=0,0742 | 5,1% [-0,5%; 10,7%] p=0,0717 | 1,311 [0,895; 1,919] p=0,1648 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [19,910; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 6,000 [1,172; 30,725] p=0,0206 | 4,500 [1,060; 19,111] p=0,0415 | 23,3% [4,7%; 42,0%] p=0,0143 | 4,451 [0,960; 20,634] p=0,0564 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 20/99 (20,2%) | NA [NA; NA] | 15/99 (15,2%) | NA [NA; NA] | 1,418 [0,679; 2,961] p=0,3528 | 1,333 [0,725; 2,451] p=0,3543 | 5,1% [-5,6%; 15,7%] p=0,3505 | 1,268 [0,648; 2,482] p=0,4880 |
| andere | 52/265 (19,6%) | NA [NA; NA] | 33/266 (12,4%) | NA [NA; NA] | 1,724 [1,073; 2,769] p=0,0235 | 1,582 [1,058; 2,364] p=0,0253 | 7,2% [1,0%; 13,4%] p=0,0227 | 1,522 [0,983; 2,358] p=0,0598 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,066; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 28,6% [-4,9%; 62,0%] p=0,0943 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 30/151 (19,9%) | NA [NA; NA] | 19/134 (14,2%) | NA [NA; NA] | 1,501 [0,800; 2,814] p=0,2048 | 1,401 [0,828; 2,370] p=0,2083 | 5,7% [-3,0%; 14,4%] p=0,1991 | 1,345 [0,756; 2,394] p=0,3132 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 32/145 (22,1%) | NA [NA; NA] | 22/167 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,866 [1,028; 3,387] p=0,0386 | 1,675 [1,021; 2,749] p=0,0411 | 8,9% [0,4%; 17,4%] p=0,0397 | 1,604 [0,931; 2,766] p=0,0888 |
| ≥90 ml/min | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 7/60 (11,7%) | NA [NA; NA] | 1,143 [0,387; 3,377] p=0,8098 | 1,124 [0,435; 2,906] p=0,8092 | 1,4% [-10,3%; 13,2%] p=0,8089 | 1,011 [0,364; 2,810] p=0,9832 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 66/332 (19,9%) | NA [NA; NA] | 43/336 (12,8%) | NA [NA; NA] | 1,691 [1,113; 2,569] p=0,0133 | 1,553 [1,091; 2,211] p=0,0144 | 7,1% [1,5%; 12,7%] p=0,0129 | 1,476 [1,004; 2,170] p=0,0479 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [34,990; NA] | 5/29 (17,2%) | NA [NA; NA] | 1,152 [0,310; 4,280] p=0,8339 | 1,123 [0,384; 3,284] p=0,8328 | 2,1% [-17,4%; 21,7%] p=0,8322 | 1,199 [0,366; 3,930] p=0,7642 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 65/301 (21,6%) | NA [NA; NA] | 41/304 (13,5%) | NA [NA; NA] | 1,767 [1,151; 2,712] p=0,0088 | 1,601 [1,121; 2,288] p=0,0097 | 8,1% [2,1%; 14,1%] p=0,0084 | 1,576 [1,065; 2,332] p=0,0230 |
| Nicht EMA-Population | 7/63 (11,1%) | NA [NA; NA] | 7/61 (11,5%) | NA [NA; NA] | 0,964 [0,317; 2,933] p=0,9491 | 0,968 [0,361; 2,597] p=0,9489 | -0,4% [-11,5%; 10,8%] p=0,9489 | 0,812 [0,282; 2,337] p=0,6991 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 110/364 (30,2%) | NA [NA; NA] | 65/365 (17,8%) | NA [NA; NA] | 2,007 [1,411; 2,853] p<0,0001 | 1,691 [1,293; 2,212] p=0,0001 | 12,3% [6,2%; 18,4%] p<0,0001 | 1,462 [1,073; 1,991] p=0,0161 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 59/188 (31,4%) | NA [NA; NA] | 29/193 (15,0%) | NA [NA; NA] | 2,586 [1,568; 4,268] p=0,0002 | 2,089 [1,405; 3,105] p=0,0003 | 16,4% [8,0%; 24,7%] p=0,0001 | 1,923 [1,232; 3,000] p=0,0040 |
| weiblich | 51/176 (29,0%) | NA [NA; NA] | 36/172 (20,9%) | NA [NA; NA] | 1,541 [0,943; 2,518] p=0,0835 | 1,384 [0,955; 2,007] p=0,0859 | 8,0% [-1,0%; 17,1%] p=0,0813 | 1,135 [0,739; 1,743] p=0,5631 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 68/207 (32,9%) | NA [NA; NA] | 46/206 (22,3%) | NA [NA; NA] | 1,702 [1,098; 2,636] p=0,0169 | 1,471 [1,068; 2,027] p=0,0183 | 10,5% [2,0%; 19,1%] p=0,0160 | 1,214 [0,834; 1,767] p=0,3112 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | 42/157 (26,8%) | NA [NA; NA] | 19/159 (11,9%) | NA [NA; NA] | 2,691 [1,484; 4,881] p=0,0009 | 2,239 [1,365; 3,673] p=0,0014 | 14,8% [6,2%; 23,4%] p=0,0007 | 2,093 [1,216; 3,602] p=0,0077 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 104/334 (31,1%) | NA [NA; NA] | 61/335 (18,2%) | NA [NA; NA] | 2,031 [1,415; 2,915] p=0,0001 | 1,710 [1,296; 2,257] p=0,0002 | 12,9% [6,5%; 19,4%] p<0,0001 | 1,492 [1,087; 2,049] p=0,0133 |
| andere | 6/30 (20,0%) | NA [NA; NA] | 4/30 (13,3%) | NA [NA; NA] | 1,625 [0,408; 6,469] p=0,4921 | 1,500 [0,470; 4,783] p=0,4931 | 6,7% [-12,1%; 25,5%] p=0,4867 | 1,325 [0,373; 4,701] p=0,6637 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 29/99 (29,3%) | NA [49,906; NA] | 18/99 (18,2%) | NA [NA; NA] | 1,864 [0,954; 3,641] p=0,0668 | 1,611 [0,960; 2,704] p=0,0711 | 11,1% [-0,6%; 22,9%] p=0,0638 | 1,346 [0,745; 2,432] p=0,3246 |
| andere | 81/265 (30,6%) | NA [NA; NA] | 47/266 (17,7%) | NA [NA; NA] | 2,051 [1,362; 3,089] p=0,0005 | 1,730 [1,260; 2,374] p=0,0007 | 12,9% [5,7%; 20,1%] p=0,0004 | 1,529 [1,067; 2,192] p=0,0208 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [0,690; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 38/151 (25,2%) | NA [NA; NA] | 22/134 (16,4%) | NA [NA; NA] | 1,712 [0,952; 3,078] p=0,0711 | 1,533 [0,957; 2,454] p=0,0754 | 8,7% [-0,6%; 18,1%] p=0,0664 | 1,276 [0,754; 2,161] p=0,3637 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 45/145 (31,0%) | NA [NA; NA] | 34/167 (20,4%) | NA [NA; NA] | 1,760 [1,051; 2,947] p=0,0308 | 1,524 [1,036; 2,242] p=0,0322 | 10,7% [1,0%; 20,4%] p=0,0309 | 1,348 [0,862; 2,107] p=0,1909 |
| ≥90 ml/min | 26/61 (42,6%) | 43,433 [24,871; NA] | 9/60 (15,0%) | NA [NA; NA] | 4,210 [1,761; 10,064] p=0,0008 | 2,842 [1,455; 5,548] p=0,0022 | 27,6% [12,3%; 43,0%] p=0,0004 | 2,512 [1,176; 5,367] p=0,0174 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 100/332 (30,1%) | NA [NA; NA] | 56/336 (16,7%) | NA [NA; NA] | 2,155 [1,488; 3,122] p<0,0001 | 1,807 [1,352; 2,415] p<0,0001 | 13,5% [7,1%; 19,8%] p<0,0001 | 1,565 [1,127; 2,172] p=0,0075 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 10/31 (32,3%) | NA [19,417; NA] | 9/29 (31,0%) | NA [14,916; NA] | 1,058 [0,356; 3,144] p=0,9196 | 1,039 [0,494; 2,189] p=0,9189 | 1,2% [-22,3%; 24,8%] p=0,9189 | 0,977 [0,396; 2,412] p=0,9592 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 87/301 (28,9%) | NA [NA; NA] | 49/304 (16,1%) | NA [NA; NA] | 2,116 [1,426; 3,139] p=0,0002 | 1,793 [1,313; 2,449] p=0,0002 | 12,8% [6,2%; 19,4%] p=0,0001 | 1,639 [1,154; 2,328] p=0,0058 |
| Nicht EMA-Population | 23/63 (36,5%) | NA [43,433; NA] | 16/61 (26,2%) | NA [23,984; NA] | 1,617 [0,751; 3,483] p=0,2197 | 1,392 [0,818; 2,370] p=0,2233 | 10,3% [-5,9%; 26,5%] p=0,2143 | 0,953 [0,503; 1,808] p=0,8830 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 77/364 (21,2%) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8%) | NA [NA; NA] | 2,047 [1,358; 3,088] p=0,0006 | 1,798 [1,280; 2,525] p=0,0007 | 9,4% [4,1%; 14,7%] p=0,0005 | 1,612 [1,108; 2,346] p=0,0126 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 25/188 (13,3%) | NA [NA; NA] | 19/193 (9,8%) | NA [NA; NA] | 1,405 [0,745; 2,647] p=0,2923 | 1,351 [0,770; 2,369] p=0,2941 | 3,5% [-3,0%; 9,9%] p=0,2918 | 1,169 [0,643; 2,127] p=0,6089 |
| weiblich | 52/176 (29,5%) | NA [NA; NA] | 24/172 (14,0%) | NA [NA; NA] | 2,586 [1,508; 4,435] p=0,0004 | 2,117 [1,370; 3,273] p=0,0007 | 15,6% [7,1%; 24,1%] p=0,0003 | 1,995 [1,228; 3,241] p=0,0053 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 54/207 (26,1%) | NA [NA; NA] | 30/206 (14,6%) | NA [NA; NA] | 2,071 [1,261; 3,401] p=0,0037 | 1,791 [1,198; 2,679] p=0,0045 | 11,5% [3,8%; 19,2%] p=0,0033 | 1,611 [1,030; 2,520] p=0,0368 |
| Alter ≥75 Jahre | 23/157 (14,6%) | NA [NA; NA] | 13/159 (8,2%) | NA [NA; NA] | 1,928 [0,939; 3,958] p=0,0706 | 1,792 [0,942; 3,409] p=0,0756 | 6,5% [-0,5%; 13,5%] p=0,0691 | 1,620 [0,818; 3,209] p=0,1663 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 71/334 (21,3%) | NA [NA; NA] | 35/335 (10,4%) | NA [NA; NA] | 2,314 [1,494; 3,583] p=0,0001 | 2,035 [1,398; 2,961] p=0,0002 | 10,8% [5,3%; 16,3%] p=0,0001 | 1,839 [1,225; 2,760] p=0,0033 |
| andere | 6/30 (20,0%) | NA [NA; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [14,817; NA] | 0,688 [0,206; 2,297] p=0,5449 | 0,750 [0,296; 1,900] p=0,5442 | -6,7% [-28,0%; 14,7%] p=0,5403 | 0,680 [0,235; 1,965] p=0,4764 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 29/99 (29,3%) | NA [NA; NA] | 17/99 (17,2%) | NA [40,509; NA] | 1,998 [1,014; 3,938] p=0,0440 | 1,706 [1,004; 2,898] p=0,0482 | 12,1% [0,5%; 23,8%] p=0,0413 | 1,484 [0,812; 2,712] p=0,1993 |
| andere | 48/265 (18,1%) | NA [NA; NA] | 26/266 (9,8%) | NA [NA; NA] | 2,042 [1,224; 3,405] p=0,0056 | 1,853 [1,186; 2,894] p=0,0067 | 8,3% [2,5%; 14,2%] p=0,0052 | 1,695 [1,051; 2,735] p=0,0305 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [13,996; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 29/151 (19,2%) | NA [NA; NA] | 16/134 (11,9%) | NA [NA; NA] | 1,753 [0,905; 3,394] p=0,0938 | 1,608 [0,915; 2,828] p=0,0988 | 7,3% [-1,1%; 15,6%] p=0,0879 | 1,396 [0,756; 2,578] p=0,2867 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 35/145 (24,1%) | NA [NA; NA] | 23/167 (13,8%) | NA [NA; NA] | 1,992 [1,113; 3,564] p=0,0191 | 1,753 [1,088; 2,823] p=0,0211 | 10,4% [1,7%; 19,1%] p=0,0196 | 1,618 [0,955; 2,742] p=0,0737 |
| ≥90 ml/min | 12/61 (19,7%) | NA [NA; NA] | 4/60 (6,7%) | NA [NA; NA] | 3,429 [1,038; 11,324] p=0,0355 | 2,951 [1,008; 8,637] p=0,0483 | 13,0% [1,2%; 24,8%] p=0,0308 | 2,708 [0,872; 8,410] p=0,0850 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 69/332 (20,8%) | NA [NA; NA] | 37/336 (11,0%) | NA [NA; NA] | 2,120 [1,376; 3,267] p=0,0006 | 1,887 [1,304; 2,731] p=0,0008 | 9,8% [4,3%; 15,3%] p=0,0005 | 1,702 [1,140; 2,541] p=0,0093 |
| beeinträchtigt | 8/31 (25,8%) | NA [26,645; NA] | 6/29 (20,7%) | NA [25,626; NA] | 1,333 [0,399; 4,454] p=0,6424 | 1,247 [0,492; 3,160] p=0,6412 | 5,1% [-16,2%; 26,4%] p=0,6381 | 1,222 [0,423; 3,527] p=0,7111 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 60/301 (19,9%) | NA [NA; NA] | 34/304 (11,2%) | NA [NA; NA] | 1,977 [1,254; 3,117] p=0,0030 | 1,782 [1,207; 2,631] p=0,0036 | 8,7% [3,0%; 14,5%] p=0,0028 | 1,639 [1,075; 2,499] p=0,0217 |
| Nicht EMA-Population | 17/63 (27,0%) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 2,135 [0,868; 5,252] p=0,0958 | 1,829 [0,884; 3,785] p=0,1037 | 12,2% [-1,9%; 26,3%] p=0,0895 | 1,536 [0,682; 3,458] p=0,2998 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 65/364 (17,9%) | NA [NA; NA] | 31/365 (8,5%) | NA [NA; NA] | 2,358 [1,491; 3,730] p=0,0002 | 2,105 [1,408; 3,147] p=0,0003 | 9,4% [4,5%; 14,2%] p=0,0002 | 1,871 [1,218; 2,875] p=0,0042 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 28/188 (14,9%) | NA [NA; NA] | 16/193 (8,3%) | NA [NA; NA] | 1,936 [1,010; 3,710] p=0,0440 | 1,797 [1,005; 3,210] p=0,0479 | 6,6% [0,2%; 13,0%] p=0,0433 | 1,619 [0,875; 2,995] p=0,1246 |
| weiblich | 37/176 (21,0%) | NA [NA; NA] | 15/172 (8,7%) | NA [NA; NA] | 2,786 [1,466; 5,294] p=0,0013 | 2,411 [1,374; 4,228] p=0,0021 | 12,3% [5,0%; 19,7%] p=0,0010 | 2,144 [1,174; 3,917] p=0,0131 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 46/207 (22,2%) | NA [NA; NA] | 15/206 (7,3%) | NA [NA; NA] | 3,638 [1,958; 6,758] p<0,0001 | 3,052 [1,761; 5,289] p<0,0001 | 14,9% [8,3%; 21,6%] p<0,0001 | 2,817 [1,571; 5,049] p=0,0005 |
| Alter ≥75 Jahre | 19/157 (12,1%) | NA [NA; NA] | 16/159 (10,1%) | NA [NA; NA] | 1,231 [0,608; 2,490] p=0,5642 | 1,203 [0,642; 2,252] p=0,5643 | 2,0% [-4,9%; 9,0%] p=0,5636 | 1,034 [0,530; 2,016] p=0,9217 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 59/334 (17,7%) | NA [NA; NA] | 29/335 (8,7%) | NA [NA; NA] | 2,264 [1,410; 3,634] p=0,0006 | 2,041 [1,344; 3,099] p=0,0008 | 9,0% [3,9%; 14,1%] p=0,0005 | 1,828 [1,170; 2,854] p=0,0080 |
| andere | 6/30 (20,0%) | NA [36,862; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 3,500 [0,645; 18,980] p=0,1320 | 3,000 [0,657; 13,692] p=0,1561 | 13,3% [-3,5%; 30,2%] p=0,1213 | 2,663 [0,537; 13,208] p=0,2306 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 11/99 (11,1%) | NA [NA; NA] | 5/99 (5,1%) | NA [NA; NA] | 2,350 [0,785; 7,034] p=0,1186 | 2,200 [0,793; 6,100] p=0,1297 | 6,1% [-1,5%; 13,6%] p=0,1154 | 1,878 [0,651; 5,417] p=0,2435 |
| andere | 54/265 (20,4%) | NA [NA; NA] | 26/266 (9,8%) | NA [NA; NA] | 2,362 [1,428; 3,907] p=0,0006 | 2,085 [1,348; 3,224] p=0,0010 | 10,6% [4,6%; 16,6%] p=0,0006 | 1,889 [1,182; 3,019] p=0,0079 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [6,899; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 19/151 (12,6%) | NA [NA; NA] | 7/134 (5,2%) | NA [NA; NA] | 2,611 [1,062; 6,424] p=0,0316 | 2,409 [1,045; 5,550] p=0,0390 | 7,4% [0,9%; 13,9%] p=0,0264 | 2,104 [0,883; 5,015] p=0,0930 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 27/145 (18,6%) | NA [NA; NA] | 21/167 (12,6%) | NA [NA; NA] | 1,591 [0,856; 2,956] p=0,1405 | 1,481 [0,876; 2,503] p=0,1428 | 6,0% [-2,0%; 14,1%] p=0,1429 | 1,308 [0,737; 2,318] p=0,3587 |
| ≥90 ml/min | 18/61 (29,5%) | NA [39,326; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 7,953 [2,201; 28,743] p=0,0004 | 5,902 [1,833; 18,999] p=0,0029 | 24,5% [11,8%; 37,2%] p=0,0002 | 5,525 [1,625; 18,777] p=0,0062 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 59/332 (17,8%) | NA [NA; NA] | 27/336 (8,0%) | NA [NA; NA] | 2,473 [1,525; 4,012] p=0,0002 | 2,212 [1,439; 3,398] p=0,0003 | 9,7% [4,7%; 14,8%] p=0,0002 | 1,982 [1,255; 3,128] p=0,0033 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [47,113; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [42,086; NA] | 1,500 [0,377; 5,970] p=0,5668 | 1,403 [0,440; 4,474] p=0,5668 | 5,6% [-13,2%; 24,3%] p=0,5606 | 1,407 [0,397; 4,988] p=0,5967 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 50/301 (16,6%) | NA [NA; NA] | 25/304 (8,2%) | NA [NA; NA] | 2,223 [1,336; 3,700] p=0,0018 | 2,020 [1,284; 3,177] p=0,0023 | 8,4% [3,2%; 13,6%] p=0,0016 | 1,833 [1,133; 2,966] p=0,0136 |
| Nicht EMA-Population | 15/63 (23,8%) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 2,865 [1,030; 7,967] p=0,0389 | 2,421 [1,005; 5,829] p=0,0487 | 14,0% [1,1%; 26,9%] p=0,0338 | 2,052 [0,794; 5,301] p=0,1379 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 122/364 (33,5%) | NA [NA; NA] | 64/365 (17,5%) | NA [NA; NA] | 2,418 [1,701; 3,437] p<0,0001 | 1,904 [1,464; 2,475] p<0,0001 | 15,9% [9,7%; 22,0%] p<0,0001 | 1,793 [1,321; 2,433] p=0,0002 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 65/188 (34,6%) | NA [54,637; NA] | 31/193 (16,1%) | NA [NA; NA] | 2,762 [1,696; 4,498] p<0,0001 | 2,153 [1,475; 3,140] p<0,0001 | 18,5% [10,0%; 27,1%] p<0,0001 | 2,156 [1,405; 3,310] p=0,0004 |
| weiblich | 57/176 (32,4%) | NA [NA; NA] | 33/172 (19,2%) | NA [NA; NA] | 2,018 [1,231; 3,305] p=0,0050 | 1,688 [1,162; 2,453] p=0,0060 | 13,2% [4,1%; 22,3%] p=0,0044 | 1,448 [0,941; 2,228] p=0,0927 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 75/207 (36,2%) | NA [54,637; NA] | 39/206 (18,9%) | NA [NA; NA] | 2,433 [1,553; 3,813] p<0,0001 | 1,914 [1,368; 2,677] p=0,0001 | 17,3% [8,8%; 25,8%] p<0,0001 | 1,805 [1,224; 2,661] p=0,0029 |
| Alter ≥75 Jahre | 47/157 (29,9%) | NA [NA; NA] | 25/159 (15,7%) | NA [NA; NA] | 2,290 [1,326; 3,957] p=0,0026 | 1,904 [1,236; 2,933] p=0,0035 | 14,2% [5,1%; 23,3%] p=0,0023 | 1,747 [1,074; 2,843] p=0,0247 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 113/334 (33,8%) | NA [NA; NA] | 55/335 (16,4%) | NA [NA; NA] | 2,603 [1,803; 3,759] p<0,0001 | 2,061 [1,551; 2,739] p<0,0001 | 17,4% [11,0%; 23,9%] p<0,0001 | 1,936 [1,401; 2,674] p<0,0001 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [42,185; NA] | 9/30 (30,0%) | NA [9,363; NA] | 1,000 [0,331; 3,017] p=1,0000 | 1,000 [0,462; 2,166] p=1,0000 | 0,0% [-23,2%; 23,2%] p=1,0000 | 0,859 [0,338; 2,184] p=0,7502 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 54/99 (54,5%) | 22,111 [9,166; 54,308] | 25/99 (25,3%) | NA [NA; NA] | 3,552 [1,946; 6,483] p<0,0001 | 2,160 [1,472; 3,170] p<0,0001 | 29,3% [16,3%; 42,3%] p<0,0001 | 2,208 [1,372; 3,553] p=0,0011 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 68/265 (25,7%) | NA [NA; NA] | 39/266 (14,7%) | NA [NA; NA] | 2,009 [1,297; 3,112] p=0,0016 | 1,750 [1,227; 2,496] p=0,0020 | 11,0% [4,2%; 17,8%] p=0,0014 | 1,564 [1,053; 2,322] p=0,0265 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [16,197; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [0,033; NA] | 1,200 [0,073; 19,631] p=0,9029 | 1,143 [0,145; 8,987] p=0,8990 | 3,6% [-50,5%; 57,6%] p=0,8969 | 1,320 [0,119; 14,605] p=0,8209 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 46/151 (30,5%) | NA [NA; NA] | 24/134 (17,9%) | NA [NA; NA] | 2,008 [1,145; 3,520] p=0,0142 | 1,701 [1,101; 2,629] p=0,0168 | 12,6% [2,8%; 22,4%] p=0,0121 | 1,544 [0,940; 2,534] p=0,0860 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 56/145 (38,6%) | NA [47,014; NA] | 33/167 (19,8%) | NA [NA; NA] | 2,555 [1,539; 4,241] p=0,0002 | 1,954 [1,353; 2,824] p=0,0004 | 18,9% [8,9%; 28,8%] p=0,0002 | 1,881 [1,222; 2,895] p=0,0041 |
| ≥90 ml/min | 18/61 (29,5%) | NA [54,637; NA] | 6/60 (10,0%) | NA [NA; NA] | 3,767 [1,376; 10,313] p=0,0074 | 2,951 [1,258; 6,921] p=0,0128 | 19,5% [5,8%; 33,2%] p=0,0054 | 2,604 [1,028; 6,597] p=0,0436 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 115/332 (34,6%) | NA [NA; NA] | 58/336 (17,3%) | NA [NA; NA] | 2,540 [1,768; 3,649] p<0,0001 | 2,007 [1,521; 2,647] p<0,0001 | 17,4% [10,9%; 23,9%] p<0,0001 | 1,869 [1,362; 2,566] p=0,0001 |
| beeinträchtigt | 7/31 (22,6%) | NA [37,651; NA] | 6/29 (20,7%) | NA [27,499; NA] | 1,118 [0,326; 3,830] p=0,8601 | 1,091 [0,415; 2,867] p=0,8591 | 1,9% [-18,9%; 22,7%] p=0,8588 | 1,058 [0,355; 3,150] p=0,9195 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 104/301 (34,6%) | NA [NA; NA] | 52/304 (17,1%) | NA [NA; NA] | 2,558 [1,747; 3,747] p<0,0001 | 2,020 [1,508; 2,706] p<0,0001 | 17,4% [10,6%; 24,3%] p<0,0001 | 1,943 [1,392; 2,713] p<0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 18/63 (28,6%) | NA [NA; NA] | 12/61 (19,7%) | NA [NA; NA] | 1,633 [0,709; 3,765] p=0,2492 | 1,452 [0,766; 2,754] p=0,2531 | 8,9% [-6,1%; 23,9%] p=0,2438 | 1,166 [0,556; 2,443] p=0,6848 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 117/364 (32,1%) | NA [NA; NA] | 63/365 (17,3%) | NA [NA; NA] | 2,290 [1,611; 3,257] p<0,0001 | 1,861 [1,422; 2,435] p<0,0001 | 14,8% [8,7%; 21,0%] p<0,0001 | 1,809 [1,330; 2,462] p=0,0002 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 63/188 (33,5%) | NA [NA; NA] | 34/193 (17,6%) | NA [NA; NA] | 2,357 [1,461; 3,803] p=0,0004 | 1,902 [1,320; 2,742] p=0,0006 | 15,9% [7,3%; 24,5%] p=0,0003 | 1,940 [1,277; 2,945] p=0,0019 |
| weiblich | 54/176 (30,7%) | NA [NA; NA] | 29/172 (16,9%) | NA [NA; NA] | 2,183 [1,308; 3,641] p=0,0025 | 1,820 [1,221; 2,713] p=0,0033 | 13,8% [5,0%; 22,6%] p=0,0021 | 1,674 [1,064; 2,632] p=0,0258 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 72/207 (34,8%) | NA [NA; NA] | 33/206 (16,0%) | NA [NA; NA] | 2,796 [1,748; 4,471] p<0,0001 | 2,171 [1,509; 3,125] p<0,0001 | 18,8% [10,6%; 27,0%] p<0,0001 | 2,177 [1,441; 3,289] p=0,0002 |
| Alter ≥75 Jahre | 45/157 (28,7%) | NA [NA; NA] | 30/159 (18,9%) | NA [NA; NA] | 1,728 [1,020; 2,926] p=0,0411 | 1,519 [1,012; 2,280] p=0,0435 | 9,8% [0,5%; 19,1%] p=0,0396 | 1,399 [0,880; 2,225] p=0,1557 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 108/334 (32,3%) | NA [NA; NA] | 60/335 (17,9%) | NA [NA; NA] | 2,190 [1,526; 3,144] p<0,0001 | 1,805 [1,369; 2,381] p<0,0001 | 14,4% [7,9%; 20,9%] p<0,0001 | 1,753 [1,277; 2,404] p=0,0005 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [20,205; NA] | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 3,857 [0,927; 16,048] p=0,0548 | 3,000 [0,899; 10,007] p=0,0739 | 20,0% [0,4%; 39,6%] p=0,0455 | 2,957 [0,799; 10,942] p=0,1043 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 40/99 (40,4%) | NA [27,630; NA] | 19/99 (19,2%) | NA [NA; NA] | 2,855 [1,503; 5,421] p=0,0011 | 2,105 [1,316; 3,367] p=0,0019 | 21,2% [8,8%; 33,6%] p=0,0008 | 2,047 [1,184; 3,540] p=0,0103 |
| andere | 77/265 (29,1%) | NA [NA; NA] | 44/266 (16,5%) | NA [NA; NA] | 2,066 [1,360; 3,140] p=0,0006 | 1,757 [1,264; 2,441] p=0,0008 | 12,5% [5,5%; 19,6%] p=0,0005 | 1,697 [1,171; 2,459] p=0,0052 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | 26,579 [1,676; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [8,214; NA] | 2,250 [0,149; 33,933] p=0,5723 | 1,714 [0,256; 11,470] p=0,5783 | 17,9% [-38,2%; 73,9%] p=0,5325 | 2,543 [0,263; 24,608] p=0,4203 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 36/151 (23,8%) | NA [NA; NA] | 25/134 (18,7%) | NA [NA; NA] | 1,365 [0,769; 2,422] p=0,2877 | 1,278 [0,811; 2,012] p=0,2900 | 5,2% [-4,3%; 14,7%] p=0,2833 | 1,134 [0,679; 1,896] p=0,6304 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 55/145 (37,9%) | NA [31,573; NA] | 31/167 (18,6%) | NA [NA; NA] | 2,681 [1,603; 4,485] p=0,0001 | 2,043 [1,398; 2,987] p=0,0002 | 19,4% [9,5%; 29,2%] p=0,0001 | 2,073 [1,334; 3,220] p=0,0012 |
| ≥90 ml/min | 23/61 (37,7%) | NA [35,450; NA] | 6/60 (10,0%) | NA [NA; NA] | 5,447 [2,025; 14,656] p=0,0004 | 3,770 [1,653; 8,602] p=0,0016 | 27,7% [13,4%; 42,0%] p=0,0002 | 3,835 [1,560; 9,427] p=0,0034 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 102/332 (30,7%) | NA [NA; NA] | 57/336 (17,0%) | NA [NA; NA] | 2,171 [1,502; 3,137] p<0,0001 | 1,811 [1,360; 2,412] p<0,0001 | 13,8% [7,4%; 20,1%] p<0,0001 | 1,732 [1,251; 2,397] p=0,0009 |
| beeinträchtigt | 14/31 (45,2%) | 29,175 [7,852; NA] | 6/29 (20,7%) | NA [34,793; NA] | 3,157 [1,006; 9,906] p=0,0463 | 2,183 [0,970; 4,913] p=0,0593 | 24,5% [1,6%; 47,4%] p=0,0362 | 2,800 [1,071; 7,321] p=0,0357 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 97/301 (32,2%) | NA [NA; NA] | 53/304 (17,4%) | NA [NA; NA] | 2,252 [1,536; 3,301] p<0,0001 | 1,848 [1,377; 2,481] p<0,0001 | 14,8% [8,0%; 21,6%] p<0,0001 | 1,802 [1,289; 2,520] p=0,0006 |
| Nicht EMA-Population | 20/63 (31,7%) | NA [NA; NA] | 10/61 (16,4%) | NA [NA; NA] | 2,372 [1,003; 5,610] p=0,0468 | 1,937 [0,988; 3,794] p=0,0541 | 15,4% [0,6%; 30,1%] p=0,0418 | 1,854 [0,866; 3,970] p=0,1122 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 31/364 (8,5%) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7%) | NA [NA; NA] | 3,268 [1,582; 6,748] p=0,0008 | 3,094 [1,535; 6,235] p=0,0016 | 5,7% [2,4%; 9,1%] p=0,0007 | 2,833 [1,386; 5,793] p=0,0043 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | 13/188 (6,9%) | NA [NA; NA] | 4/193 (2,1%) | NA [NA; NA] | 3,510 [1,123; 10,968] p=0,0223 | 3,336 [1,108; 10,048] p=0,0322 | 4,8% [0,7%; 9,0%] p=0,0221 | 2,899 [0,942; 8,921] p=0,0635 |
| weiblich | 18/176 (10,2%) | NA [NA; NA] | 6/172 (3,5%) | NA [NA; NA] | 3,152 [1,220; 8,144] p=0,0133 | 2,932 [1,192; 7,209] p=0,0191 | 6,7% [1,5%; 12,0%] p=0,0119 | 2,470 [0,974; 6,261] p=0,0567 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 19/207 (9,2%) | NA [NA; NA] | 7/206 (3,4%) | NA [NA; NA] | 2,873 [1,181; 6,991] p=0,0157 | 2,701 [1,160; 6,287] p=0,0211 | 5,8% [1,1%; 10,4%] p=0,0148 | 2,241 [0,937; 5,358] p=0,0696 |
| Alter ≥75 Jahre | 12/157 (7,6%) | NA [NA; NA] | 3/159 (1,9%) | NA [NA; NA] | 4,303 [1,190; 15,559] p=0,0163 | 4,051 [1,166; 14,080] p=0,0277 | 5,8% [1,1%; 10,4%] p=0,0155 | 3,693 [1,040; 13,117] p=0,0434 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 30/334 (9,0%) | NA [NA; NA] | 8/335 (2,4%) | NA [NA; NA] | 4,034 [1,821; 8,936] p=0,0002 | 3,761 [1,750; 8,083] p=0,0007 | 6,6% [3,1%; 10,1%] p=0,0002 | 3,201 [1,462; 7,007] p=0,0036 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0,483 [0,041; 5,628] p=0,5569 | 0,500 [0,048; 5,224] p=0,5626 | -3,3% [-14,3%; 7,7%] p=0,5524 | 0,499 [0,045; 5,505] p=0,5705 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 15/99 (15,2%) | NA [NA; NA] | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 4,241 [1,355; 13,278] p=0,0081 | 3,750 [1,290; 10,902] p=0,0152 | 11,1% [3,1%; 19,2%] p=0,0069 | 3,522 [1,166; 10,644] p=0,0256 |
| andere | 16/265 (6,0%) | NA [NA; NA] | 6/266 (2,3%) | NA [NA; NA] | 2,784 [1,072; 7,230] p=0,0289 | 2,677 [1,064; 6,735] p=0,0365 | 3,8% [0,4%; 7,2%] p=0,0282 | 2,149 [0,836; 5,525] p=0,1122 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [0,066; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -25,0% [-67,4%; 17,4%] p=0,2482 | 0,000 [0,000; NA] p=0,9984 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 13/151 (8,6%) | NA [NA; NA] | 1/134 (0,7%) | NA [NA; NA] | 12,529 [1,616; 97,115] p=0,0022 | 11,54 [1,529; 87,018] p=0,0177 | 7,9% [3,2%; 12,6%] p=0,0011 | 10,669 [1,395; 81,612] p=0,0226 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 15/145 (10,3%) | NA [NA; NA] | 7/167 (4,2%) | NA [NA; NA] | 2,637 [1,044; 6,661] p=0,0345 | 2,468 [1,035; 5,886] p=0,0416 | 6,2% [0,3%; 12,0%] p=0,0381 | 2,010 [0,814; 4,963] p=0,1303 |
| ≥90 ml/min | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 1/60 (1,7%) | NA [NA; NA] | 3,052 [0,308; 30,196] p=0,3192 | 2,951 [0,316; 27,578] p=0,3426 | 3,3% [-3,1%; 9,6%] p=0,3133 | 2,449 [0,253; 23,707] p=0,4394 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 27/332 (8,1%) | NA [NA; NA] | 8/336 (2,4%) | NA [NA; NA] | 3,630 [1,624; 8,112] p=0,0009 | 3,416 [1,575; 7,408] p=0,0019 | 5,8% [2,4%; 9,1%] p=0,0008 | 2,919 [1,322; 6,445] p=0,0080 |
| beeinträchtigt | 4/31 (12,9%) | NA [58,875; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [NA; NA] | 2,000 [0,338; 11,851] p=0,4422 | 1,871 [0,370; 9,455] p=0,4485 | 6,0% [-9,0%; 21,0%] p=0,4318 | 1,569 [0,282; 8,739] p=0,6072 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 25/301 (8,3%) | NA [NA; NA] | 6/304 (2,0%) | NA [NA; NA] | 4,499 [1,818; 11,131] p=0,0004 | 4,208 [1,751; 10,112] p=0,0013 | 6,3% [2,8%; 9,8%] p=0,0004 | 3,703 [1,515; 9,051] p=0,0041 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 1,500 [0,402; 5,600] p=0,5458 | 1,452 [0,431; 4,896] p=0,5472 | 3,0% [-6,6%; 12,5%] p=0,5425 | 1,156 [0,323; 4,140] p=0,8242 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 29/364 (8,0%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,561 [1,280; 5,123] p=0,0063 | 2,420 [1,253; 4,674] p=0,0085 | 4,7% [1,3%; 8,0%] p=0,0059 | 2,239 [1,140; 4,396] p=0,0192 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 12/188 (6,4%) | NA [NA; NA] | 8/193 (4,1%) | NA [NA; NA] | 1,577 [0,630; 3,949] p=0,3281 | 1,540 [0,644; 3,682] p=0,3317 | 2,2% [-2,2%; 6,7%] p=0,3281 | 1,409 [0,575; 3,454] p=0,4530 |
| weiblich | 17/176 (9,7%) | NA [NA; NA] | 4/172 (2,3%) | NA [NA; NA] | 4,491 [1,479; 13,634] p=0,0041 | 4,153 [1,426; 12,093] p=0,0090 | 7,3% [2,4%; 12,2%] p=0,0034 | 3,844 [1,290; 11,451] p=0,0156 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 23/207 (11,1%) | NA [NA; NA] | 5/206 (2,4%) | NA [NA; NA] | 5,025 [1,872; 13,491] p=0,0005 | 4,578 [1,775; 11,809] p=0,0017 | 8,7% [3,9%; 13,5%] p=0,0004 | 4,350 [1,652; 11,456] p=0,0029 |
| Alter ≥75 Jahre | 6/157 (3,8%) | NA [NA; NA] | 7/159 (4,4%) | NA [NA; NA] | 0,863 [0,283; 2,627] p=0,7952 | 0,868 [0,298; 2,525] p=0,7951 | -0,6% [-5,0%; 3,8%] p=0,7948 | 0,744 [0,249; 2,228] p=0,5974 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 28/334 (8,4%) | NA [NA; NA] | 7/335 (2,1%) | NA [NA; NA] | 4,288 [1,846; 9,959] p=0,0003 | 4,012 [1,777; 9,057] p=0,0008 | 6,3% [3,0%; 9,6%] p=0,0002 | 3,700 [1,614; 8,485] p=0,0020 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 5/30 (16,7%) | NA [NA; NA] | 0,172 [0,019; 1,576] p=0,0878 | 0,200 [0,025; 1,611] p=0,1306 | -13,3% [-28,1%; 1,5%] p=0,0775 | 0,165 [0,019; 1,411] p=0,0997 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 10/99 (10,1%) | NA [NA; NA] | 7/99 (7,1%) | NA [NA; NA] | 1,477 [0,538; 4,050] p=0,4478 | 1,429 [0,567; 3,602] p=0,4497 | 3,0% [-4,8%; 10,8%] p=0,4460 | 1,394 [0,530; 3,666] p=0,5004 |
| andere | 19/265 (7,2%) | NA [NA; NA] | 5/266 (1,9%) | NA [NA; NA] | 4,032 [1,483; 10,964] p=0,0034 | 3,814 [1,445; 10,065] p=0,0068 | 5,3% [1,8%; 8,8%] p=0,0031 | 3,388 [1,262; 9,094] p=0,0154 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 11/151 (7,3%) | NA [NA; NA] | 5/134 (3,7%) | NA [NA; NA] | 2,027 [0,686; 5,992] p=0,1941 | 1,952 [0,696; 5,475] p=0,2035 | 3,6% [-1,7%; 8,8%] p=0,1840 | 1,907 [0,662; 5,493] p=0,2315 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 13/145 (9,0%) | NA [NA; NA] | 5/167 (3,0%) | NA [NA; NA] | 3,191 [1,109; 9,180] p=0,0243 | 2,994 [1,094; 8,198] p=0,0328 | 6,0% [0,7%; 11,3%] p=0,0278 | 2,657 [0,944; 7,483] p=0,0642 |
| ≥90 ml/min | 5/61 (8,2%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,589 [0,482; 13,899] p=0,2539 | 2,459 [0,496; 12,187] p=0,2706 | 4,9% [-3,4%; 13,1%] p=0,2478 | 2,042 [0,393; 10,621] p=0,3962 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 28/332 (8,4%) | NA [NA; NA] | 11/336 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,721 [1,332; 5,561] p=0,0045 | 2,576 [1,304; 5,089] p=0,0064 | 5,2% [1,6%; 8,7%] p=0,0043 | 2,377 [1,181; 4,782] p=0,0152 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 0,933 [0,056; 15,647] p=0,9621 | 0,935 [0,061; 14,275] p=0,9617 | -0,2% [-9,3%; 8,9%] p=0,9618 | 0,941 [0,059; 15,056] p=0,9654 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 23/301 (7,6%) | NA [NA; NA] | 10/304 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,432 [1,137; 5,203] p=0,0185 | 2,323 [1,125; 4,797] p=0,0227 | 4,4% [0,7%; 8,0%] p=0,0181 | 2,182 [1,037; 4,591] p=0,0397 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3,105 [0,602; 16,027] p=0,1587 | 2,905 [0,610; 13,838] p=0,1806 | 6,2% [-2,3%; 14,8%] p=0,1506 | 2,381 [0,477; 11,894] p=0,2903 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 12/364 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5%) | NA [NA; NA] | 6,335 [1,389; 28,893] p=0,0068 | 5,929 [1,362; 25,815] p=0,0177 | 2,7% [0,8%; 4,7%] p=0,0065 | 5,102 [1,137; 22,904] p=0,0334 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 10/334 (3,0%) | NA [NA; NA] | 2/335 (0,6%) | NA [NA; NA] | 5,139 [1,117; 23,634] p=0,0196 | 5,015 [1,107; 22,715] p=0,0364 | 2,4% [0,4%; 4,4%] p=0,0191 | 4,166 [0,908; 19,117] p=0,0664 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 8/99 (8,1%) | NA [NA; NA] | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | 4,264 [0,882; 20,611] p=0,0521 | 4,000 [0,871; 18,367] p=0,0746 | 6,1% [0,0%; 12,1%] p=0,0493 | 3,097 [0,652; 14,716] p=0,1552 |
| andere | 4/265 (1,5%) | NA [NA; NA] | 0/266 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,5% [0,0%; 3,0%] p=0,0439 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 11/332 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1/336 (0,3%) | NA [NA; NA] | 11,480 [1,474; 89,426] p=0,0034 | 11,13 [1,445; 85,744] p=0,0207 | 3,0% [1,0%; 5,0%] p=0,0033 | 9,228 [1,186; 71,781] p=0,0337 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 0,933 [0,056; 15,647] p=0,9621 | 0,935 [0,061; 14,275] p=0,9617 | -0,2% [-9,3%; 8,9%] p=0,9618 | 0,929 [0,058; 14,856] p=0,9586 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 10/301 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0/304 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,3% [1,3%; 5,3%] p=0,0013 | NA [NA; NA] NA |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,967 [0,132; 7,092] p=0,9739 | 0,968 [0,141; 6,658] p=0,9738 | -0,1% [-6,3%; 6,1%] p=0,9738 | 0,721 [0,099; 5,237] p=0,7467 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 11/364 (3,0%) | NA [NA; NA] | 2/365 (0,5%) | NA [NA; NA] | 5,723 [1,249; 26,222] p=0,0114 | 5,463 [1,243; 24,009] p=0,0246 | 2,5% [0,6%; 4,4%] p=0,0111 | 5,436 [1,204; 24,547] p=0,0277 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 11/334 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1/335 (0,3%) | NA [NA; NA] | 11,375 [1,460; 88,607] p=0,0035 | 11,03 [1,432; 84,977] p=0,0212 | 3,0% [1,0%; 5,0%] p=0,0034 | 11,040 [1,425; 85,511] p=0,0215 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,3% [-9,8%; 3,1%] p=0,3091 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 10/332 (3,0%) | NA [NA; NA] | 2/336 (0,6%) | NA [NA; NA] | 5,186 [1,128; 23,853] p=0,0188 | 5,060 [1,117; 22,920] p=0,0354 | 2,4% [0,4%; 4,4%] p=0,0187 | 4,937 [1,081; 22,542] p=0,0393 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 9/301 (3,0%) | NA [NA; NA] | 1/304 (0,3%) | NA [NA; NA] | 9,339 [1,176; 74,175] p=0,0103 | 9,090 [1,159; 71,305] p=0,0357 | 2,7% [0,6%; 4,7%] p=0,0101 | 9,077 [1,150; 71,648] p=0,0364 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 1,967 [0,174; 22,273] p=0,5796 | 1,937 [0,180; 20,809] p=0,5854 | 1,5% [-3,8%; 6,9%] p=0,5756 | 1,688 [0,152; 18,762] p=0,6701 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 53/364 (14,6%) | NA [NA; NA] | 28/365 (7,7%) | NA [NA; NA] | 2,132 [1,294; 3,514] p=0,0027 | 1,882 [1,235; 2,868] p=0,0032 | 6,8% [2,4%; 11,2%] p=0,0025 | 1,738 [1,096; 2,756] p=0,0188 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 33/188 (17,6%) | NA [NA; NA] | 17/193 (8,8%) | NA [NA; NA] | 2,204 [1,181; 4,113] p=0,0116 | 1,993 [1,150; 3,453] p=0,0139 | 8,7% [2,0%; 15,5%] p=0,0111 | 1,899 [1,057; 3,410] p=0,0318 |
| weiblich | 20/176 (11,4%) | NA [NA; NA] | 11/172 (6,4%) | NA [NA; NA] | 1,876 [0,871; 4,044] p=0,1043 | 1,777 [0,878; 3,596] p=0,1100 | 5,0% [-1,0%; 10,9%] p=0,1015 | 1,557 [0,744; 3,258] p=0,2404 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 37/207 (17,9%) | NA [NA; NA] | 15/206 (7,3%) | NA [NA; NA] | 2,771 [1,469; 5,227] p=0,0012 | 2,455 [1,391; 4,332] p=0,0019 | 10,6% [4,3%; 16,9%] p=0,0010 | 2,307 [1,265; 4,207] p=0,0064 |
| Alter ≥75 Jahre | 16/157 (10,2%) | NA [NA; NA] | 13/159 (8,2%) | NA [NA; NA] | 1,274 [0,592; 2,746] p=0,5357 | 1,246 [0,620; 2,505] p=0,5361 | 2,0% [-4,4%; 8,4%] p=0,5350 | 1,125 [0,540; 2,342] p=0,7533 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 45/334 (13,5%) | NA [NA; NA] | 22/335 (6,6%) | NA [NA; NA] | 2,215 [1,298; 3,780] p=0,0030 | 2,052 [1,261; 3,338] p=0,0038 | 6,9% [2,4%; 11,4%] p=0,0028 | 1,908 [1,145; 3,180] p=0,0132 |
| andere | 8/30 (26,7%) | NA [26,480; NA] | 6/30 (20,0%) | NA [9,528; NA] | 1,455 [0,435; 4,860] p=0,5449 | 1,333 [0,526; 3,378] p=0,5442 | 6,7% [-14,7%; 28,0%] p=0,5403 | 1,099 [0,378; 3,192] p=0,8627 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 29/99 (29,3%) | NA [NA; NA] | 16/99 (16,2%) | NA [NA; NA] | 2,149 [1,080; 4,277] p=0,0279 | 1,813 [1,053; 3,120] p=0,0319 | 13,1% [1,6%; 24,7%] p=0,0256 | 1,644 [0,892; 3,030] p=0,1113 |
| andere | 24/265 (9,1%) | NA [NA; NA] | 12/266 (4,5%) | NA [NA; NA] | 2,108 [1,031; 4,309] p=0,0374 | 2,008 [1,025; 3,930] p=0,0420 | 4,5% [0,3%; 8,8%] p=0,0366 | 1,873 [0,936; 3,751] p=0,0764 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [1,051; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 22/151 (14,6%) | NA [NA; NA] | 11/134 (8,2%) | NA [NA; NA] | 1,907 [0,888; 4,097] p=0,0945 | 1,775 [0,894; 3,522] p=0,1009 | 6,4% [-0,9%; 13,7%] p=0,0876 | 1,626 [0,788; 3,358] p=0,1885 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 18/145 (12,4%) | NA [NA; NA] | 15/167 (9,0%) | NA [NA; NA] | 1,436 [0,696; 2,964] p=0,3264 | 1,382 [0,723; 2,642] p=0,3278 | 3,4% [-3,5%; 10,3%] p=0,3297 | 1,226 [0,617; 2,437] p=0,5613 |
| ≥90 ml/min | 12/61 (19,7%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 7,102 [1,516; 33,278] p=0,0051 | 5,902 [1,379; 25,258] p=0,0167 | 16,3% [5,4%; 27,3%] p=0,0035 | 5,781 [1,293; 25,836] p=0,0216 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 46/332 (13,9%) | NA [NA; NA] | 27/336 (8,0%) | NA [NA; NA] | 1,841 [1,115; 3,040] p=0,0160 | 1,724 [1,099; 2,705] p=0,0177 | 5,8% [1,1%; 10,5%] p=0,0156 | 1,591 [0,988; 2,562] p=0,0559 |
| beeinträchtigt | 7/31 (22,6%) | NA [26,480; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 8,167 [0,937; 71,174] p=0,0307 | 6,548 [0,857; 50,019] p=0,0701 | 19,1% [3,0%; 35,3%] p=0,0202 | 6,571 [0,808; 53,421] p=0,0783 |
| Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 44/301 (14,6%) | NA [NA; NA] | 25/304 (8,2%) | NA [NA; NA] | 1,911 [1,137; 3,212] p=0,0134 | 1,778 [1,117; 2,828] p=0,0152 | 6,4% [1,3%; 11,4%] p=0,0130 | 1,629 [0,996; 2,664] p=0,0517 |
| Nicht EMA-Population | 9/63 (14,3%) | NA [NA; NA] | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 3,222 [0,829; 12,532] p=0,0790 | 2,905 [0,825; 10,223] p=0,0967 | 9,4% [-0,8%; 19,6%] p=0,0719 | 2,904 [0,786; 10,729] p=0,1099 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 23/364 (6,3%) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4%) | NA [NA; NA] | 4,764 [1,799; 12,615] p=0,0005 | 4,619 [1,763; 12,096] p=0,0018 | 4,9% [2,2%; 7,7%] p=0,0005 | 3,763 [1,422; 9,956] p=0,0076 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 5/188 (2,7%) | NA [NA; NA] | 1/193 (0,5%) | NA [NA; NA] | 5,246 [0,607; 45,332] p=0,0937 | 5,133 [0,605; 43,524] p=0,1337 | 2,1% [-0,4%; 4,7%] p=0,0949 | 4,997 [0,584; 42,782] p=0,1419 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 18/176 (10,2%) | NA [NA; NA] | 4/172 (2,3%) | NA [NA; NA] | 4,785 [1,585; 14,446] p=0,0025 | 4,398 [1,519; 12,730] p=0,0063 | 7,9% [2,9%; 12,9%] p=0,0020 | 3,549 [1,195; 10,534] p=0,0225 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 12/207 (5,8%) | NA [NA; NA] | 3/206 (1,5%) | NA [NA; NA] | 4,164 [1,157; 14,982] p=0,0185 | 3,981 [1,140; 13,899] p=0,0304 | 4,3% [0,8%; 7,9%] p=0,0175 | 3,655 [1,030; 12,976] p=0,0449 |
| Alter ≥75 Jahre | 11/157 (7,0%) | NA [NA; NA] | 2/159 (1,3%) | NA [NA; NA] | 5,914 [1,289; 27,134] p=0,0102 | 5,570 [1,255; 24,725] p=0,0239 | 5,7% [1,4%; 10,1%] p=0,0096 | 4,214 [0,927; 19,157] p=0,0626 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 22/334 (6,6%) | NA [NA; NA] | 5/335 (1,5%) | NA [NA; NA] | 4,654 [1,741; 12,441] p=0,0008 | 4,413 [1,691; 11,516] p=0,0024 | 5,1% [2,1%; 8,1%] p=0,0007 | 3,709 [1,399; 9,829] p=0,0084 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,3% [-3,1%; 9,8%] p=0,3091 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 1/99 (1,0%) | NA [NA; NA] | 4,126 [0,453; 37,592] p=0,1753 | 4,000 [0,455; 35,157] p=0,2113 | 3,0% [-1,3%; 7,4%] p=0,1722 | 3,114 [0,343; 28,272] p=0,3129 |
| andere | 19/265 (7,2%) | NA [NA; NA] | 4/266 (1,5%) | NA [NA; NA] | 5,059 [1,697; 15,079] p=0,0014 | 4,768 [1,644; 13,827] p=0,0040 | 5,7% [2,2%; 9,1%] p=0,0012 | 4,108 [1,394; 12,107] p=0,0104 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 7/151 (4,6%) | NA [NA; NA] | 1/134 (0,7%) | NA [NA; NA] | 6,465 [0,785; 53,248] p=0,0476 | 6,212 [0,774; 49,840] p=0,0856 | 3,9% [0,2%; 7,5%] p=0,0371 | 4,197 [0,512; 34,426] p=0,1816 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 10/145 (6,9%) | NA [NA; NA] | 3/167 (1,8%) | NA [NA; NA] | 4,049 [1,092; 15,010] p=0,0248 | 3,839 [1,077; 13,682] p=0,0380 | 5,1% [0,5%; 9,7%] p=0,0294 | 3,592 [0,987; 13,069] p=0,0523 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ≥90 ml/min | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 1/60 (1,7%) | NA [NA; NA] | 6,436 [0,751; 55,180] p=0,0553 | 5,902 [0,732; 47,561] p=0,0954 | 8,2% [0,0%; 16,3%] p=0,0493 | 5,108 [0,614; 42,527] p=0,1315 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 21/332 (6,3%) | NA [NA; NA] | 5/336 (1,5%) | NA [NA; NA] | 4,470 [1,665; 12,000] p=0,0012 | 4,251 [1,622; 11,140] p=0,0032 | 4,8% [1,9%; 7,8%] p=0,0012 | 3,505 [1,316; 9,334] p=0,0121 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,5% [-2,2%; 15,1%] p=0,1437 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 19/301 (6,3%) | NA [NA; NA] | 4/304 (1,3%) | NA [NA; NA] | 5,053 [1,698; 15,036] p=0,0013 | 4,797 [1,652; 13,935] p=0,0040 | 5,0% [2,0%; 8,0%] p=0,0012 | 4,024 [1,364; 11,874] p=0,0117 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 4,068 [0,442; 37,475] p=0,1843 | 3,873 [0,445; 33,679] p=0,2198 | 4,7% [-2,1%; 11,5%] p=0,1754 | 3,435 [0,382; 30,914] p=0,2710 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 23/364 (6,3%) | NA [NA; NA] | 10/365 (2,7%) | NA [NA; NA] | 2,391 [1,114; 5,132] p=0,0216 | 2,281 [1,103; 4,719] p=0,0262 | 3,5% [0,5%; 6,5%] p=0,0209 | 2,182 [1,037; 4,591] p=0,0398 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 14/188 (7,4%) | NA [NA; NA] | 6/193 (3,1%) | NA [NA; NA] | 2,508 [0,943; 6,671] p=0,0580 | 2,395 [0,940; 6,102] p=0,0671 | 4,3% [-0,1%; 8,8%] p=0,0578 | 2,226 [0,854; 5,804] p=0,1018 |
| weiblich | 9/176 (5,1%) | NA [NA; NA] | 4/172 (2,3%) | NA [NA; NA] | 2,263 [0,684; 7,493] p=0,1709 | 2,199 [0,690; 7,006] p=0,1827 | 2,8% [-1,2%; 6,7%] p=0,1674 | 2,091 [0,643; 6,797] p=0,2203 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 15/207 (7,2%) | NA [NA; NA] | 8/206 (3,9%) | NA [NA; NA] | 1,934 [0,801; 4,665] p=0,1367 | 1,866 [0,809; 4,305] p=0,1437 | 3,4% [-1,0%; 7,8%] p=0,1349 | 1,757 [0,743; 4,153] p=0,1993 |
| Alter ≥75 Jahre | 8/157 (5,1%) | NA [NA; NA] | 2/159 (1,3%) | NA [NA; NA] | 4,215 [0,881; 20,170] p=0,0517 | 4,051 [0,874; 18,778] p=0,0738 | 3,8% [-0,0%; 7,7%] p=0,0508 | 3,752 [0,796; 17,693] p=0,0947 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 22/334 (6,6%) | NA [NA; NA] | 8/335 (2,4%) | NA [NA; NA] | 2,882 [1,264; 6,570] p=0,0087 | 2,758 [1,246; 6,107] p=0,0124 | 4,2% [1,1%; 7,3%] p=0,0084 | 2,624 [1,166; 5,902] p=0,0197 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0,483 [0,041; 5,628] p=0,5569 | 0,500 [0,048; 5,224] p=0,5626 | -3,3% [-14,3%; 7,7%] p=0,5524 | 0,397 [0,036; 4,407] p=0,4517 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 11/99 (11,1%) | NA [NA; NA] | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 2,969 [0,912; 9,667] p=0,0608 | 2,750 [0,906; 8,344] p=0,0740 | 7,1% [-0,2%; 14,4%] p=0,0578 | 2,627 [0,835; 8,262] p=0,0986 |
| andere | 12/265 (4,5%) | NA [NA; NA] | 6/266 (2,3%) | NA [NA; NA] | 2,055 [0,760; 5,560] p=0,1483 | 2,008 [0,765; 5,270] p=0,1570 | 2,3% [-0,8%; 5,3%] p=0,1474 | 1,847 [0,691; 4,936] p=0,2210 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [9,035; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 3/151 (2,0%) | NA [NA; NA] | 5/134 (3,7%) | NA [NA; NA] | 0,523 [0,123; 2,231] p=0,3743 | 0,532 [0,130; 2,186] p=0,3818 | -1,7% [-5,6%; 2,2%] p=0,3813 | 0,499 [0,119; 2,097] p=0,3427 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 16/145 (11,0%) | NA [NA; NA] | 3/167 (1,8%) | NA [NA; NA] | 6,780 [1,934; 23,773] p=0,0007 | 6,143 [1,826; 20,658] p=0,0034 | 9,2% [3,8%; 14,7%] p=0,0010 | 5,844 [1,700; 20,089] p=0,0051 |
| ≥90 ml/min | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,500 [0,242; 9,312] p=0,6628 | 1,475 [0,256; 8,519] p=0,6637 | 1,6% [-5,5%; 8,7%] p=0,6607 | 1,444 [0,241; 8,643] p=0,6874 |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | 22/332 (6,6%) | NA [NA; NA] | 10/336 (3,0%) | NA [NA; NA] | 2,314 [1,078; 4,964] p=0,0273 | 2,227 [1,071; 4,629] p=0,0321 | 3,7% [0,4%; 6,9%] p=0,0270 | 2,069 [0,978; 4,378] p=0,0572 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag makulo-papulös - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 21/301 (7,0%) | NA [NA; NA] | 8/304 (2,6%) | NA [NA; NA] | 2,775 [1,209; 6,367] p=0,0124 | 2,651 [1,193; 5,892] p=0,0167 | 4,3% [1,0%; 7,7%] p=0,0121 | 2,496 [1,104; 5,643] p=0,0280 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,967 [0,132; 7,092] p=0,9739 | 0,968 [0,141; 6,658] p=0,9738 | -0,1% [-6,3%; 6,1%] p=0,9738 | 0,956 [0,135; 6,784] p=0,9638 |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 61/364 (16,8%) | NA [NA; NA] | 30/365 (8,2%) | NA [NA; NA] | 2,230 [1,403; 3,546] p=0,0005 | 2,032 [1,345; 3,069] p=0,0008 | 8,5% [3,7%; 13,3%] p=0,0005 | 1,760 [1,133; 2,735] p=0,0119 |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 24/188 (12,8%) | NA [NA; NA] | 13/193 (6,7%) | NA [NA; NA] | 2,026 [0,999; 4,110] p=0,0472 | 1,895 [0,995; 3,610] p=0,0518 | 6,0% [0,1%; 12,0%] p=0,0465 | 1,535 [0,779; 3,024] p=0,2156 |
| weiblich | 37/176 (21,0%) | NA [NA; NA] | 17/172 (9,9%) | NA [NA; NA] | 2,427 [1,308; 4,504] p=0,0042 | 2,127 [1,246; 3,630] p=0,0056 | 11,1% [3,6%; 18,6%] p=0,0036 | 1,876 [1,053; 3,341] p=0,0327 |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 36/207 (17,4%) | NA [NA; NA] | 15/206 (7,3%) | NA [NA; NA] | 2,681 [1,418; 5,067] p=0,0018 | 2,388 [1,350; 4,226] p=0,0028 | 10,1% [3,8%; 16,4%] p=0,0016 | 2,061 [1,126; 3,774] p=0,0191 |
| Alter ≥75 Jahre | 25/157 (15,9%) | NA [NA; NA] | 15/159 (9,4%) | NA [NA; NA] | 1,818 [0,919; 3,597] p=0,0833 | 1,688 [0,925; 3,078] p=0,0878 | 6,5% [-0,8%; 13,8%] p=0,0817 | 1,392 [0,731; 2,652] p=0,3143 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 52/334 (15,6%) | NA [NA; NA] | 27/335 (8,1%) | NA [NA; NA] | 2,103 [1,286; 3,441] p=0,0026 | 1,932 [1,245; 2,998] p=0,0033 | 7,5% [2,6%; 12,4%] p=0,0025 | 1,593 [0,998; 2,544] p=0,0510 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [20,797; NA] | 3/30 (10,0%) | NA [40,772; NA] | 3,857 [0,927; 16,048] p=0,0548 | 3,000 [0,899; 10,007] p=0,0739 | 20,0% [0,4%; 39,6%] p=0,0455 | 3,091 [0,836; 11,428] p=0,0907 |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 19/99 (19,2%) | NA [NA; NA] | 13/99 (13,1%) | NA [NA; NA] | 1,571 [0,729; 3,388] p=0,2479 | 1,462 [0,764; 2,794] p=0,2511 | 6,1% [-4,2%; 16,3%] p=0,2451 | 1,198 [0,589; 2,435] p=0,6185 |
| andere | 42/265 (15,8%) | NA [NA; NA] | 17/266 (6,4%) | NA [NA; NA] | 2,759 [1,527; 4,985] p=0,0005 | 2,480 [1,449; 4,243] p=0,0009 | 9,5% [4,2%; 14,7%] p=0,0005 | 2,128 [1,208; 3,748] p=0,0089 |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 25/151 (16,6%) | NA [NA; NA] | 12/134 (9,0%) | NA [NA; NA] | 2,017 [0,970; 4,194] p=0,0571 | 1,849 [0,967; 3,534] p=0,0630 | 7,6% [-0,0%; 15,3%] p=0,0515 | 1,570 [0,785; 3,139] p=0,2017 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 25/145 (17,2%) | NA [NA; NA] | 13/167 (7,8%) | NA [NA; NA] | 2,468 [1,212; 5,027] p=0,0110 | 2,215 [1,177; 4,168] p=0,0137 | 9,5% [2,1%; 16,8%] p=0,0119 | 1,908 [0,974; 3,740] p=0,0598 |
| ≥90 ml/min | 11/61 (18,0%) | NA [NA; NA] | 5/60 (8,3%) | NA [NA; NA] | 2,420 [0,786; 7,449] p=0,1168 | 2,164 [0,800; 5,854] p=0,1285 | 9,7% [-2,2%; 21,6%] p=0,1106 | 1,678 [0,578; 4,874] p=0,3411 |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 60/332 (18,1%) | NA [NA; NA] | 28/336 (8,3%) | NA [NA; NA] | 2,426 [1,506; 3,911] p=0,0002 | 2,169 [1,422; 3,308] p=0,0003 | 9,7% [4,7%; 14,8%] p=0,0002 | 1,828 [1,165; 2,871] p=0,0088 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [NA; NA] | 0,450 [0,039; 5,247] p=0,5180 | 0,468 [0,045; 4,887] p=0,5256 | -3,7% [-14,8%; 7,5%] p=0,5178 | 0,407 [0,037; 4,504] p=0,4636 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 51/301 (16,9%) | NA [NA; NA] | 24/304 (7,9%) | NA [NA; NA] | 2,380 [1,423; 3,980] p=0,0007 | 2,146 [1,357; 3,394] p=0,0011 | 9,0% [3,8%; 14,3%] p=0,0007 | 1,842 [1,131; 2,999] p=0,0140 |
| Nicht EMA-Population | 10/63 (15,9%) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 1,730 [0,587; 5,094] p=0,3181 | 1,614 [0,625; 4,168] p=0,3229 | 6,0% [-5,7%; 17,8%] p=0,3125 | 1,308 [0,472; 3,626] p=0,6060 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 111/364 (30,5%) | NA [NA; NA] | 69/365 (18,9%) | NA [NA; NA] | 1,861 [1,322; 2,620] p=0,0003 | 1,611 [1,236; 2,099] p=0,0004 | 11,6% [5,3%; 17,8%] p=0,0003 | 1,515 [1,120; 2,050] p=0,0071 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 58/188 (30,9%) | NA [NA; NA] | 34/193 (17,6%) | NA [NA; NA] | 2,086 [1,288; 3,381] p=0,0026 | 1,751 [1,206; 2,542] p=0,0032 | 13,2% [4,7%; 21,7%] p=0,0023 | 1,686 [1,103; 2,575] p=0,0158 |
| weiblich | 53/176 (30,1%) | NA [NA; NA] | 35/172 (20,3%) | NA [NA; NA] | 1,687 [1,032; 2,757] p=0,0364 | 1,480 [1,021; 2,146] p=0,0387 | 9,8% [0,7%; 18,8%] p=0,0347 | 1,408 [0,918; 2,159] p=0,1173 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 62/207 (30,0%) | NA [NA; NA] | 38/206 (18,4%) | NA [NA; NA] | 1,890 [1,192; 2,997] p=0,0064 | 1,624 [1,139; 2,315] p=0,0074 | 11,5% [3,3%; 19,7%] p=0,0059 | 1,522 [1,016; 2,280] p=0,0417 |
| Alter ≥75 Jahre | 49/157 (31,2%) | NA [NA; NA] | 31/159 (19,5%) | NA [NA; NA] | 1,873 [1,116; 3,143] p=0,0168 | 1,601 [1,082; 2,369] p=0,0187 | 11,7% [2,2%; 21,2%] p=0,0158 | 1,562 [0,995; 2,451] p=0,0527 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 107/334 (32,0%) | NA [NA; NA] | 62/335 (18,5%) | NA [NA; NA] | 2,076 [1,450; 2,972] p<0,0001 | 1,731 [1,317; 2,276] p<0,0001 | 13,5% [7,0%; 20,0%] p<0,0001 | 1,673 [1,223; 2,289] p=0,0013 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 4/30 (13,3%) | NA [NA; NA] | 7/30 (23,3%) | NA [24,641; NA] | 0,505 [0,131; 1,951] p=0,3209 | 0,571 [0,187; 1,750] p=0,3272 | -10,0% [-29,4%; 9,4%] p=0,3128 | 0,466 [0,136; 1,598] p=0,2245 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 32/99 (32,3%) | NA [44,912; NA] | 16/99 (16,2%) | NA [NA; NA] | 2,478 [1,254; 4,895] p=0,0081 | 2,000 [1,175; 3,403] p=0,0106 | 16,2% [4,4%; 27,9%] p=0,0069 | 1,910 [1,047; 3,484] p=0,0349 |
| andere | 79/265 (29,8%) | NA [NA; NA] | 53/266 (19,9%) | NA [NA; NA] | 1,707 [1,144; 2,546] p=0,0085 | 1,496 [1,104; 2,027] p=0,0093 | 9,9% [2,6%; 17,2%] p=0,0080 | 1,428 [1,008; 2,023] p=0,0452 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [2,004; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [30,522; NA] | 0,500 [0,023; 11,088] p=0,6726 | 0,571 [0,048; 6,856] p=0,6589 | -10,7% [-60,4%; 39,0%] p=0,6728 | 0,816 [0,050; 13,241] p=0,8866 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 49/151 (32,5%) | NA [NA; NA] | 30/134 (22,4%) | NA [NA; NA] | 1,665 [0,980; 2,830] p=0,0586 | 1,449 [0,981; 2,141] p=0,0623 | 10,1% [-0,2%; 20,3%] p=0,0549 | 1,410 [0,894; 2,222] p=0,1391 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 42/145 (29,0%) | NA [NA; NA] | 24/167 (14,4%) | NA [NA; NA] | 2,430 [1,385; 4,261] p=0,0017 | 2,016 [1,286; 3,159] p=0,0022 | 14,6% [5,5%; 23,7%] p=0,0017 | 1,879 [1,137; 3,105] p=0,0139 |
| ≥90 ml/min | 19/61 (31,1%) | NA [NA; NA] | 14/60 (23,3%) | NA [NA; NA] | 1,486 [0,663; 3,332] p=0,3366 | 1,335 [0,739; 2,411] p=0,3383 | 7,8% [-8,0%; 23,6%] p=0,3323 | 1,265 [0,633; 2,527] p=0,5050 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 105/332 (31,6%) | NA [NA; NA] | 63/336 (18,8%) | NA [NA; NA] | 2,004 [1,400; 2,869] p=0,0001 | 1,687 [1,284; 2,216] p=0,0002 | 12,9% [6,4%; 19,4%] p=0,0001 | 1,608 [1,176; 2,198] p=0,0029 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [NA; NA] | 6/29 (20,7%) | NA [NA; NA] | 0,920 [0,260; 3,261] p=0,8981 | 0,935 [0,340; 2,574] p=0,8972 | -1,3% [-21,6%; 18,9%] p=0,8973 | 0,868 [0,280; 2,693] p=0,8063 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erniedrigt - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 94/301 (31,2%) | NA [NA; NA] | 60/304 (19,7%) | NA [NA; NA] | 1,847 [1,272; 2,682] p=0,0012 | 1,582 [1,194; 2,098] p=0,0014 | 11,5% [4,6%; 18,4%] p=0,0011 | 1,551 [1,121; 2,145] p=0,0080 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 17/63 (27,0%) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 2,135 [0,868; 5,252] p=0,0958 | 1,829 [0,884; 3,785] p=0,1037 | 12,2% [-1,9%; 26,3%] p=0,0895 | 1,512 [0,672; 3,404] p=0,3178 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 27/364 (7,4%) | NA [NA; NA] | 8/365 (2,2%) | NA [NA; NA] | 3,578 [1,603; 7,984] p=0,0010 | 3,353 [1,545; 7,278] p=0,0022 | 5,2% [2,1%; 8,2%] p=0,0010 | 2,679 [1,212; 5,924] p=0,0149 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 15/188 (8,0%) | NA [NA; NA] | 4/193 (2,1%) | NA [NA; NA] | 4,097 [1,334; 12,582] p=0,0082 | 3,850 [1,301; 11,387] p=0,0148 | 5,9% [1,5%; 10,3%] p=0,0080 | 3,312 [1,098; 9,986] p=0,0335 |
| weiblich | 12/176 (6,8%) | NA [NA; NA] | 4/172 (2,3%) | NA [NA; NA] | 3,073 [0,971; 9,724] p=0,0457 | 2,932 [0,964; 8,913] p=0,0580 | 4,5% [0,1%; 8,8%] p=0,0430 | 2,340 [0,751; 7,287] p=0,1425 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 16/207 (7,7%) | NA [NA; NA] | 5/206 (2,4%) | NA [NA; NA] | 3,368 [1,210; 9,372] p=0,0143 | 3,185 [1,189; 8,532] p=0,0212 | 5,3% [1,1%; 9,5%] p=0,0134 | 2,513 [0,918; 6,874] p=0,0728 |
| Alter ≥75 Jahre | 11/157 (7,0%) | NA [NA; NA] | 3/159 (1,9%) | NA [NA; NA] | 3,918 [1,072; 14,324] p=0,0273 | 3,713 [1,056; 13,057] p=0,0409 | 5,1% [0,6%; 9,6%] p=0,0264 | 3,354 [0,935; 12,026] p=0,0633 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 25/334 (7,5%) | NA [NA; NA] | 8/335 (2,4%) | NA [NA; NA] | 3,307 [1,469; 7,443] p=0,0024 | 3,134 [1,435; 6,848] p=0,0042 | 5,1% [1,8%; 8,4%] p=0,0022 | 2,583 [1,163; 5,736] p=0,0197 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 14/99 (14,1%) | NA [NA; NA] | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 5,271 [1,464; 18,969] p=0,0054 | 4,667 [1,384; 15,735] p=0,0130 | 11,1% [3,5%; 18,8%] p=0,0044 | 3,915 [1,123; 13,650] p=0,0322 |
| andere | 13/265 (4,9%) | NA [NA; NA] | 5/266 (1,9%) | NA [NA; NA] | 2,693 [0,946; 7,663] p=0,0543 | 2,610 [0,944; 7,218] p=0,0646 | 3,0% [-0,0%; 6,1%] p=0,0534 | 2,115 [0,752; 5,944] p=0,1555 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [23,556; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 7/151 (4,6%) | NA [NA; NA] | 1/134 (0,7%) | NA [NA; NA] | 6,465 [0,785; 53,248] p=0,0476 | 6,212 [0,774; 49,840] p=0,0856 | 3,9% [0,2%; 7,5%] p=0,0371 | 5,133 [0,630; 41,819] p=0,1264 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 12/145 (8,3%) | NA [NA; NA] | 5/167 (3,0%) | NA [NA; NA] | 2,923 [1,005; 8,507] p=0,0407 | 2,764 [0,997; 7,660] p=0,0506 | 5,3% [0,1%; 10,5%] p=0,0455 | 2,321 [0,816; 6,600] p=0,1142 |
| ≥90 ml/min | 7/61 (11,5%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3,759 [0,748; 18,893] p=0,0892 | 3,443 [0,745; 15,907] p=0,1134 | 8,1% [-1,1%; 17,3%] p=0,0827 | 2,760 [0,570; 13,363] p=0,2072 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 25/332 (7,5%) | NA [NA; NA] | 7/336 (2,1%) | NA [NA; NA] | 3,827 [1,632; 8,976] p=0,0010 | 3,614 [1,585; 8,242] p=0,0022 | 5,4% [2,2%; 8,7%] p=0,0009 | 2,955 [1,276; 6,842] p=0,0114 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 1,931 [0,166; 22,512] p=0,5968 | 1,871 [0,179; 19,549] p=0,6008 | 3,0% [-7,9%; 13,9%] p=0,5893 | 1,938 [0,175; 21,409] p=0,5895 |
| Jegliche UE - Untersuchungen – Gewicht erhöht - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 21/301 (7,0%) | NA [NA; NA] | 5/304 (1,6%) | NA [NA; NA] | 4,485 [1,668; 12,056] p=0,0012 | 4,242 [1,621; 11,103] p=0,0032 | 5,3% [2,1%; 8,5%] p=0,0011 | 3,581 [1,348; 9,513] p=0,0105 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 2,035 [0,485; 8,532] p=0,3250 | 1,937 [0,507; 7,399] p=0,3339 | 4,6% [-4,4%; 13,7%] p=0,3188 | 1,498 [0,373; 6,010] p=0,5688 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 32/364 (8,8%) | NA [NA; NA] | 43/365 (11,8%) | NA [NA; NA] | 0,725 [0,448; 1,175] p=0,1910 | 0,750 [0,486; 1,157] p=0,1933 | -2,9% [-7,3%; 1,5%] p=0,1904 | 0,570 [0,357; 0,910] p=0,0184 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 22/188 (11,7%) | NA [NA; NA] | 24/193 (12,4%) | NA [NA; NA] | 0,933 [0,504; 1,729] p=0,8264 | 0,941 [0,547; 1,619] p=0,8262 | -0,7% [-7,3%; 5,8%] p=0,8261 | 0,750 [0,419; 1,343] p=0,3335 |
| weiblich | 10/176 (5,7%) | NA [NA; NA] | 19/172 (11,0%) | NA [NA; NA] | 0,485 [0,219; 1,076] p=0,0706 | 0,514 [0,246; 1,074] p=0,0768 | -5,4% [-11,2%; 0,4%] p=0,0699 | 0,416 [0,193; 0,898] p=0,0256 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 11/207 (5,3%) | NA [NA; NA] | 24/206 (11,7%) | NA [NA; NA] | 0,426 [0,203; 0,893] p=0,0209 | 0,456 [0,229; 0,907] p=0,0251 | -6,3% [-11,7%; -1,0%] p=0,0201 | 0,341 [0,166; 0,698] p=0,0033 |
| Alter ≥75 Jahre | 21/157 (13,4%) | NA [NA; NA] | 19/159 (11,9%) | NA [NA; NA] | 1,138 [0,586; 2,210] p=0,7035 | 1,119 [0,627; 1,999] p=0,7032 | 1,4% [-5,9%; 8,8%] p=0,7031 | 0,956 [0,512; 1,784] p=0,8875 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 29/334 (8,7%) | NA [NA; NA] | 39/335 (11,6%) | NA [NA; NA] | 0,722 [0,435; 1,198] p=0,2057 | 0,746 [0,473; 1,177] p=0,2075 | -3,0% [-7,5%; 1,6%] p=0,2047 | 0,596 [0,368; 0,967] p=0,0359 |
| andere | 3/30 (10,0%) | NA [55,655; NA] | 4/30 (13,3%) | NA [NA; NA] | 0,722 [0,147; 3,545] p=0,6901 | 0,750 [0,183; 3,068] p=0,6890 | -3,3% [-19,6%; 12,9%] p=0,6872 | 0,674 [0,151; 3,018] p=0,6063 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 8/99 (8,1%) | NA [NA; NA] | 10/99 (10,1%) | NA [NA; NA] | 0,782 [0,295; 2,073] p=0,6219 | 0,800 [0,330; 1,942] p=0,6219 | -2,0% [-10,0%; 6,0%] p=0,6208 | 0,585 [0,227; 1,504] p=0,2655 |
| andere | 24/265 (9,1%) | NA [NA; NA] | 33/266 (12,4%) | NA [NA; NA] | 0,703 [0,403; 1,226] p=0,2129 | 0,730 [0,444; 1,201] p=0,2151 | -3,3% [-8,6%; 1,9%] p=0,2117 | 0,599 [0,353; 1,016] p=0,0573 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [23,622; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -25,0% [-67,4%; 17,4%] p=0,2482 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 13/151 (8,6%) | NA [NA; NA] | 16/134 (11,9%) | NA [NA; NA] | 0,695 [0,321; 1,503] p=0,3541 | 0,721 [0,360; 1,443] p=0,3555 | -3,3% [-10,4%; 3,8%] p=0,3566 | 0,563 [0,269; 1,177] p=0,1267 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 14/145 (9,7%) | NA [NA; NA] | 14/167 (8,4%) | NA [NA; NA] | 1,168 [0,537; 2,539] p=0,6955 | 1,152 [0,568; 2,335] p=0,6952 | 1,3% [-5,1%; 7,7%] p=0,6962 | 0,977 [0,465; 2,055] p=0,9514 |
| ≥90 ml/min | 5/61 (8,2%) | NA [NA; NA] | 12/60 (20,0%) | NA [45,273; NA] | 0,357 [0,117; 1,086] p=0,0628 | 0,410 [0,154; 1,093] p=0,0746 | -11,8% [-24,0%; 0,4%] p=0,0588 | 0,289 [0,101; 0,831] p=0,0213 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 29/332 (8,7%) | NA [NA; NA] | 39/336 (11,6%) | NA [NA; NA] | 0,729 [0,439; 1,210] p=0,2200 | 0,753 [0,477; 1,187] p=0,2218 | -2,9% [-7,4%; 1,7%] p=0,2188 | 0,593 [0,365; 0,962] p=0,0341 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [NA; NA] | 0,670 [0,136; 3,287] p=0,6226 | 0,702 [0,172; 2,870] p=0,6220 | -4,1% [-20,4%; 12,2%] p=0,6208 | 0,625 [0,140; 2,797] p=0,5388 |
| Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 31/301 (10,3%) | NA [NA; NA] | 38/304 (12,5%) | NA [NA; NA] | 0,804 [0,486; 1,330] p=0,3949 | 0,824 [0,527; 1,288] p=0,3955 | -2,2% [-7,3%; 2,9%] p=0,3940 | 0,683 [0,424; 1,100] p=0,1171 |
| Nicht EMA-Population | 1/63 (1,6%) | NA [NA; NA] | 5/61 (8,2%) | NA [NA; NA] | 0,181 [0,020; 1,594] p=0,0877 | 0,194 [0,023; 1,610] p=0,1287 | -6,6% [-14,2%; 0,9%] p=0,0859 | 0,115 [0,013; 0,985] p=0,0485 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie | | | | | | | | |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 19/364 (5,2%) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8%) | NA [NA; NA] | 6,631 [1,963; 22,399] p=0,0005 | 6,366 [1,915; 21,166] p=0,0025 | 4,4% [2,0%; 6,9%] p=0,0004 | 4,848 [1,431; 16,431] p=0,0112 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 10/188 (5,3%) | NA [NA; NA] | 2/193 (1,0%) | NA [NA; NA] | 5,365 [1,160; 24,823] p=0,0169 | 5,133 [1,140; 23,116] p=0,0331 | 4,3% [0,8%; 7,8%] p=0,0168 | 3,656 [0,798; 16,749] p=0,0951 |
| weiblich | 9/176 (5,1%) | NA [NA; NA] | 1/172 (0,6%) | NA [NA; NA] | 9,216 [1,155; 73,542] p=0,0115 | 8,795 [1,126; 68,683] p=0,0381 | 4,5% [1,1%; 8,0%] p=0,0100 | 6,229 [0,786; 49,351] p=0,0833 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 12/207 (5,8%) | NA [NA; NA] | 2/206 (1,0%) | NA [NA; NA] | 6,277 [1,387; 28,407] p=0,0068 | 5,971 [1,353; 26,348] p=0,0183 | 4,8% [1,4%; 8,3%] p=0,0062 | 4,302 [0,959; 19,293] p=0,0567 |
| Alter ≥75 Jahre | 7/157 (4,5%) | NA [NA; NA] | 1/159 (0,6%) | NA [NA; NA] | 7,373 [0,896; 60,645] p=0,0305 | 7,089 [0,882; 56,953] p=0,0654 | 3,8% [0,4%; 7,3%] p=0,0298 | 4,757 [0,582; 38,890] p=0,1457 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 19/334 (5,7%) | NA [NA; NA] | 3/335 (0,9%) | NA [NA; NA] | 6,675 [1,956; 22,777] p=0,0005 | 6,352 [1,898; 21,264] p=0,0027 | 4,8% [2,1%; 7,5%] p=0,0005 | 4,444 [1,311; 15,065] p=0,0166 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 2,0% [-0,8%; 4,8%] p=0,1531 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 17/265 (6,4%) | NA [NA; NA] | 3/266 (1,1%) | NA [NA; NA] | 6,009 [1,740; 20,757] p=0,0014 | 5,688 [1,687; 19,181] p=0,0051 | 5,3% [2,1%; 8,5%] p=0,0013 | 4,007 [1,171; 13,706] p=0,0270 |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [23,556; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 14,3% [-11,6%; 40,2%] p=0,2801 | NA [NA; NA] NA |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 9/151 (6,0%) | NA [NA; NA] | 2/134 (1,5%) | NA [NA; NA] | 4,183 [0,888; 19,716] p=0,0511 | 3,993 [0,878; 18,157] p=0,0731 | 4,5% [0,2%; 8,8%] p=0,0416 | 2,788 [0,598; 12,994] p=0,1917 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 8/145 (5,5%) | NA [NA; NA] | 1/167 (0,6%) | NA [NA; NA] | 9,693 [1,198; 78,459] p=0,0097 | 9,214 [1,166; 72,793] p=0,0352 | 4,9% [1,0%; 8,8%] p=0,0133 | 6,725 [0,839; 53,919] p=0,0727 |
| ≥90 ml/min | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 0/60 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,6% [-1,5%; 4,8%] p=0,3133 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 17/332 (5,1%) | NA [NA; NA] | 3/336 (0,9%) | NA [NA; NA] | 5,990 [1,739; 20,639] p=0,0014 | 5,735 [1,697; 19,386] p=0,0049 | 4,2% [1,7%; 6,8%] p=0,0013 | 3,853 [1,125; 13,200] p=0,0318 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,5% [-2,2%; 15,1%] p=0,1437 | NA [NA; NA] NA |
| Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 15/301 (5,0%) | NA [NA; NA] | 3/304 (1,0%) | NA [NA; NA] | 5,262 [1,507; 18,369] p=0,0038 | 5,050 [1,477; 17,265] p=0,0098 | 4,0% [1,3%; 6,7%] p=0,0037 | 3,497 [1,009; 12,121] p=0,0484 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,3% [0,3%; 12,4%] p=0,0388 | NA [NA; NA] NA |

Anhang 4-J Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Signifikante PT (MedDRA)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 197/364 (54,1%) | 23,754 [12,945; 39,491] | 135/365 (37,0%) | NA [40,411; NA] | 2,042 [1,514; 2,756] p<0,0001 | 1,464 [1,245; 1,722] p<0,0001 | 17,2% [10,1%; 24,2%] p<0,0001 | 1,596 [1,280; 1,990] p<0,0001 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 99/188 (52,7%) | 31,047 [7,228; 56,246] | 76/193 (39,4%) | 47,376 [25,692; NA] | 1,712 [1,140; 2,572] p=0,0094 | 1,337 [1,072; 1,669] p=0,0101 | 13,3% [3,4%; 23,2%] p=0,0087 | 1,427 [1,056; 1,926] p=0,0204 |
| weiblich | 98/176 (55,7%) | 19,811 [11,532; 35,877] | 59/172 (34,3%) | NA [35,647; NA] | 2,406 [1,561; 3,711] p<0,0001 | 1,623 [1,270; 2,074] p=0,0001 | 21,4% [11,2%; 31,6%] p<0,0001 | 1,754 [1,269; 2,424] p=0,0007 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 99/207 (47,8%) | 46,850 [24,641; NA] | 69/206 (33,5%) | NA [47,376; NA] | 1,820 [1,223; 2,709] p=0,0031 | 1,428 [1,124; 1,814] p=0,0035 | 14,3% [5,0%; 23,7%] p=0,0027 | 1,451 [1,065; 1,975] p=0,0182 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 98/157 (62,4%) | 7,425 [2,563; 20,501] | 66/159 (41,5%) | 35,647 [14,719; NA] | 2,341 [1,490; 3,676] p=0,0002 | 1,504 [1,206; 1,875] p=0,0003 | 20,9% [10,1%; 31,7%] p=0,0001 | 1,747 [1,278; 2,388] p=0,0005 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 179/334 (53,6%) | 24,936 [13,306; 42,710] | 126/335 (37,6%) | NA [35,647; NA] | 1,916 [1,407; 2,608] p<0,0001 | 1,425 [1,202; 1,689] p<0,0001 | 16,0% [8,5%; 23,4%] p<0,0001 | 1,520 [1,209; 1,910] p=0,0003 |
| andere | 18/30 (60,0%) | 9,265 [0,953; NA] | 9/30 (30,0%) | 47,376 [20,862; NA] | 3,500 [1,201; 10,196] p=0,0206 | 2,000 [1,076; 3,717] p=0,0284 | 30,0% [6,0%; 54,0%] p=0,0143 | 2,295 [1,029; 5,119] p=0,0423 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 55/99 (55,6%) | 18,957 [2,760; 47,901] | 33/99 (33,3%) | NA [26,710; NA] | 2,500 [1,405; 4,447] p=0,0017 | 1,667 [1,199; 2,317] p=0,0024 | 22,2% [8,7%; 35,7%] p=0,0012 | 1,866 [1,210; 2,877] p=0,0048 |
| andere | 142/265 (53,6%) | 24,936 [11,532; 52,665] | 102/266 (38,3%) | NA [28,517; NA] | 1,856 [1,314; 2,622] p=0,0004 | 1,397 [1,157; 1,688] p=0,0005 | 15,2% [6,9%; 23,6%] p=0,0004 | 1,482 [1,149; 1,913] p=0,0025 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 2,793 [0,690; NA] | 4/4 (100,0%) | 3,762 [0,690; 47,376] | NA [NA; NA] NA | 0,571 [0,301; 1,085] p=0,0873 | -42,9% [-79,5%; -6,2%] p=0,0219 | 1,381 [0,285; 6,686] p=0,6883 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 91/151 (60,3%) | 13,306 [3,680; 25,823] | 43/134 (32,1%) | NA [NA; NA] | 3,210 [1,971; 5,227] p<0,0001 | 1,878 [1,422; 2,481] p<0,0001 | 28,2% [17,1%; 39,3%] p<0,0001 | 2,202 [1,531; 3,167] p<0,0001 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 74/145 (51,0%) | 31,047 [15,606; NA] | 66/167 (39,5%) | 50,037 [24,739; NA] | 1,595 [1,017; 2,501] p=0,0417 | 1,291 [1,010; 1,652] p=0,0418 | 11,5% [0,5%; 22,5%] p=0,0404 | 1,259 [0,902; 1,757] p=0,1764 |
| ≥90 ml/min | 28/61 (45,9%) | 59,828 [6,702; NA] | 22/60 (36,7%) | NA [15,869; NA] | 1,466 [0,708; 3,034] p=0,3043 | 1,252 [0,814; 1,924] p=0,3058 | 9,2% [-8,2%; 26,7%] p=0,3000 | 1,309 [0,746; 2,296] p=0,3478 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 179/332 (53,9%) | 24,936 [13,306; 40,279] | 122/336 (36,3%) | NA [40,411; NA] | 2,052 [1,505; 2,798] p<0,0001 | 1,485 [1,249; 1,765] p<0,0001 | 17,6% [10,2%; 25,0%] p<0,0001 | 1,575 [1,250; 1,984] p=0,0001 |
| beeinträchtigt | 17/31 (54,8%) | 13,832 [0,723; NA] | 13/29 (44,8%) | 24,739 [2,760; NA] | 1,495 [0,540; 4,136] p=0,4422 | 1,223 [0,731; 2,047] p=0,4429 | 10,0% [-15,2%; 35,2%] p=0,4360 | 1,438 [0,697; 2,967] p=0,3255 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 166/301 (55,1%) | 18,957 [10,579; 30,620] | 116/304 (38,2%) | NA [35,647; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,590 [1,253; 2,016] p=0,0001 |
| Nicht EMA-Population | 31/63 (49,2%) | 52,665 [4,402; NA] | 19/61 (31,1%) | NA [27,630; NA] | 2,141 [1,029; 4,458] p=0,0412 | 1,580 [1,008; 2,477] p=0,0462 | 18,1% [1,1%; 35,0%] p=0,0368 | 1,571 [0,885; 2,789] p=0,1231 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 61/364 (16,8%) | NA [NA; NA] | 79/365 (21,6%) | NA [NA; NA] | 0,725 [0,498; 1,056] p=0,0940 | 0,776 [0,577; 1,045] p=0,0945 | -4,8% [-10,5%; 0,8%] p=0,0924 | 0,609 [0,434; 0,854] p=0,0041 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 34/188 (18,1%) | NA [NA; NA] | 39/193 (20,2%) | NA [NA; NA] | 0,872 [0,523; 1,454] p=0,5992 | 0,895 [0,592; 1,354] p=0,5991 | -2,1% [-10,0%; 5,8%] p=0,5984 | 0,717 [0,452; 1,139] p=0,1593 |
| weiblich | 27/176 (15,3%) | NA [NA; NA] | 40/172 (23,3%) | NA [NA; NA] | 0,598 [0,348; 1,028] p=0,0615 | 0,660 [0,425; 1,025] p=0,0642 | -7,9% [-16,2%; 0,3%] p=0,0603 | 0,542 [0,332; 0,886] p=0,0146 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 30/207 (14,5%) | NA [NA; NA] | 39/206 (18,9%) | NA [NA; NA] | 0,726 [0,431; 1,222] p=0,2271 | 0,766 [0,495; 1,183] p=0,2287 | -4,4% [-11,6%; 2,7%] p=0,2259 | 0,604 [0,374; 0,975] p=0,0389 |
| Alter ≥75 Jahre | 31/157 (19,7%) | NA [NA; NA] | 40/159 (25,2%) | NA [NA; NA] | 0,732 [0,430; 1,246] p=0,2499 | 0,785 [0,519; 1,187] p=0,2514 | -5,4% [-14,6%; 3,8%] p=0,2479 | 0,654 [0,408; 1,048] p=0,0772 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 54/334 (16,2%) | NA [NA; NA] | 68/335 (20,3%) | NA [NA; NA] | 0,757 [0,510; 1,124] p=0,1668 | 0,796 [0,576; 1,101] p=0,1680 | -4,1% [-10,0%; 1,7%] p=0,1658 | 0,646 [0,451; 0,925] p=0,0171 |
| andere | 7/30 (23,3%) | NA [32,460; NA] | 11/30 (36,7%) | NA [14,292; NA] | 0,526 [0,171; 1,620] p=0,2638 | 0,636 [0,286; 1,418] p=0,2688 | -13,3% [-36,3%; 9,6%] p=0,2547 | 0,476 [0,183; 1,236] p=0,1274 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 14/99 (14,1%) | NA [NA; NA] | 22/99 (22,2%) | NA [NA; NA] | 0,576 [0,276; 1,205] p=0,1415 | 0,636 [0,346; 1,171] p=0,1460 | -8,1% [-18,8%; 2,6%] p=0,1383 | 0,508 [0,258; 0,999] p=0,0497 |
| andere | 47/265 (17,7%) | NA [NA; NA] | 57/266 (21,4%) | NA [NA; NA] | 0,791 [0,514; 1,216] p=0,2841 | 0,828 [0,585; 1,171] p=0,2849 | -3,7% [-10,4%; 3,1%] p=0,2831 | 0,677 [0,459; 0,998] p=0,0490 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,099; NA] | 3/4 (75,0%) | 3,285 [1,610; NA] | 0,133 [0,008; 2,181] p=0,1561 | 0,381 [0,104; 1,399] p=0,1459 | -46,4% [-100%; 7,6%] p=0,0894 | 0,393 [0,065; 2,381] p=0,3098 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 28/151 (18,5%) | NA [NA; NA] | 36/134 (26,9%) | NA [NA; NA] | 0,620 [0,354; 1,086] p=0,0934 | 0,690 [0,446; 1,067] p=0,0953 | -8,3% [-18,1%; 1,4%] p=0,0938 | 0,537 [0,327; 0,883] p=0,0144 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 23/145 (15,9%) | NA [NA; NA] | 29/167 (17,4%) | NA [NA; NA] | 0,897 [0,493; 1,633] p=0,7228 | 0,913 [0,554; 1,506] p=0,7226 | -1,5% [-9,8%; 6,8%] p=0,7216 | 0,746 [0,431; 1,293] p=0,2968 |
| ≥90 ml/min | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 11/60 (18,3%) | NA [NA; NA] | 0,672 [0,250; 1,810] p=0,4321 | 0,715 [0,309; 1,654] p=0,4334 | -5,2% [-18,2%; 7,7%] p=0,4295 | 0,581 [0,232; 1,456] p=0,2464 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 53/332 (16,0%) | NA [NA; NA] | 71/336 (21,1%) | NA [NA; NA] | 0,709 [0,478; 1,051] p=0,0861 | 0,755 [0,548; 1,042] p=0,0877 | -5,2% [-11,0%; 0,7%] p=0,0850 | 0,604 [0,422; 0,864] p=0,0058 |
| beeinträchtigt | 8/31 (25,8%) | NA [34,990; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [28,025; NA] | 0,913 [0,291; 2,868] p=0,8772 | 0,935 [0,404; 2,165] p=0,8762 | -1,8% [-24,2%; 20,6%] p=0,8763 | 0,889 [0,333; 2,370] p=0,8136 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 49/301 (16,3%) | NA [NA; NA] | 70/304 (23,0%) | NA [NA; NA] | 0,650 [0,433; 0,976] p=0,0370 | 0,707 [0,509; 0,982] p=0,0385 | -6,7% [-13,1%; -0,4%] p=0,0360 | 0,577 [0,399; 0,833] p=0,0033 |
| Nicht EMA-Population | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 1,359 [0,528; 3,503] p=0,5256 | 1,291 [0,586; 2,843] p=0,5259 | 4,3% [-8,9%; 17,5%] p=0,5226 | 1,003 [0,421; 2,394] p=0,9942 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 42/364 (11,5%) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3%) | NA [NA; NA] | 1,962 [1,151; 3,344] p=0,0123 | 1,836 [1,132; 2,979] p=0,0138 | 5,3% [1,2%; 9,4%] p=0,0118 | 1,743 [1,045; 2,908] p=0,0334 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 25/188 (13,3%) | NA [NA; NA] | 14/193 (7,3%) | NA [NA; NA] | 1,961 [0,986; 3,901] p=0,0520 | 1,833 [0,984; 3,417] p=0,0564 | 6,0% [-0,0%; 12,1%] p=0,0513 | 1,786 [0,927; 3,442] p=0,0830 |
| weiblich | 17/176 (9,7%) | NA [NA; NA] | 9/172 (5,2%) | NA [NA; NA] | 1,936 [0,839; 4,472] p=0,1169 | 1,846 [0,846; 4,028] p=0,1235 | 4,4% [-1,1%; 9,9%] p=0,1139 | 1,625 [0,722; 3,660] p=0,2411 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 23/207 (11,1%) | NA [NA; NA] | 11/206 (5,3%) | NA [NA; NA] | 2,216 [1,051; 4,673] p=0,0331 | 2,081 [1,041; 4,157] p=0,0380 | 5,8% [0,5%; 11,0%] p=0,0318 | 1,903 [0,925; 3,915] p=0,0802 |
| Alter ≥75 Jahre | 19/157 (12,1%) | NA [NA; NA] | 12/159 (7,5%) | NA [NA; NA] | 1,687 [0,789; 3,603] p=0,1742 | 1,604 [0,806; 3,191] p=0,1787 | 4,6% [-2,0%; 11,1%] p=0,1728 | 1,534 [0,743; 3,167] p=0,2474 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 35/334 (10,5%) | NA [NA; NA] | 21/335 (6,3%) | NA [NA; NA] | 1,750 [0,996; 3,076] p=0,0495 | 1,672 [0,994; 2,810] p=0,0525 | 4,2% [0,0%; 8,4%] p=0,0487 | 1,566 [0,910; 2,694] p=0,1052 |
| andere | 7/30 (23,3%) | NA [46,719; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [34,727; NA] | 4,261 [0,806; 22,532] p=0,0730 | 3,500 [0,791; 15,495] p=0,0989 | 16,7% [-0,9%; 34,2%] p=0,0630 | 3,309 [0,684; 16,013] p=0,1369 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 15/99 (15,2%) | NA [NA; NA] | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 4,241 [1,355; 13,278] p=0,0081 | 3,750 [1,290; 10,902] p=0,0152 | 11,1% [3,1%; 19,2%] p=0,0069 | 3,528 [1,167; 10,672] p=0,0256 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 27/265 (10,2%) | NA [NA; NA] | 19/266 (7,1%) | NA [NA; NA] | 1,475 [0,799; 2,723] p=0,2126 | 1,426 [0,813; 2,501] p=0,2152 | 3,0% [-1,7%; 7,8%] p=0,2116 | 1,329 [0,737; 2,394] p=0,3442 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [13,930; NA] | 2/4 (50,0%) | 34,727 [19,811; NA] | 0,167 [0,009; 2,984] p=0,2225 | 0,286 [0,036; 2,247] p=0,2338 | -35,7% [-91,1%; 19,7%] p=0,2067 | 0,507 [0,045; 5,658] p=0,5812 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 20/151 (13,2%) | NA [NA; NA] | 7/134 (5,2%) | NA [NA; NA] | 2,770 [1,132; 6,777] p=0,0212 | 2,535 [1,107; 5,807] p=0,0278 | 8,0% [1,4%; 14,6%] p=0,0170 | 2,546 [1,075; 6,028] p=0,0336 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 17/145 (11,7%) | NA [NA; NA] | 12/167 (7,2%) | NA [NA; NA] | 1,715 [0,790; 3,724] p=0,1692 | 1,632 [0,806; 3,301] p=0,1733 | 4,5% [-2,0%; 11,1%] p=0,1737 | 1,469 [0,699; 3,086] p=0,3098 |
| ≥90 ml/min | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,035 [0,359; 11,552] p=0,4160 | 1,967 [0,374; 10,341] p=0,4242 | 3,2% [-4,5%; 10,9%] p=0,4115 | 1,725 [0,313; 9,492] p=0,5311 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 37/332 (11,1%) | NA [NA; NA] | 19/336 (5,7%) | NA [NA; NA] | 2,093 [1,177; 3,720] p=0,0105 | 1,971 [1,158; 3,355] p=0,0124 | 5,5% [1,3%; 9,7%] p=0,0102 | 1,800 [1,033; 3,137] p=0,0381 |
| beeinträchtigt | 4/31 (12,9%) | NA [NA; NA] | 4/29 (13,8%) | NA [NA; NA] | 0,926 [0,209; 4,104] p=0,9200 | 0,935 [0,257; 3,399] p=0,9193 | -0,9% [-18,1%; 16,3%] p=0,9194 | 0,937 [0,234; 3,745] p=0,9261 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphgefäßsystems - Leukopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 38/301 (12,6%) | NA [NA; NA] | 17/304 (5,6%) | NA [NA; NA] | 2,439 [1,344; 4,426] p=0,0026 | 2,258 [1,304; 3,910] p=0,0037 | 7,0% [2,5%; 11,6%] p=0,0025 | 2,186 [1,232; 3,877] p=0,0075 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 0,621 [0,166; 2,320] p=0,4777 | 0,646 [0,191; 2,176] p=0,4802 | -3,5% [-13,1%; 6,1%] p=0,4764 | 0,483 [0,134; 1,738] p=0,2651 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 4/364 (1,1%) | NA [NA; NA] | 11/365 (3,0%) | NA [NA; NA] | 0,352 [0,110; 1,123] p=0,0667 | 0,363 [0,117; 1,127] p=0,0796 | -1,9% [-4,0%; 0,1%] p=0,0657 | 0,257 [0,081; 0,811] p=0,0205 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 3/188 (1,6%) | NA [NA; NA] | 8/193 (4,1%) | NA [NA; NA] | 0,375 [0,098; 1,436] p=0,1379 | 0,385 [0,104; 1,429] p=0,1537 | -2,5% [-5,9%; 0,8%] p=0,1340 | 0,272 [0,072; 1,032] p=0,0556 |
| weiblich | 1/176 (0,6%) | NA [NA; NA] | 3/172 (1,7%) | NA [NA; NA] | 0,322 [0,033; 3,125] p=0,3042 | 0,326 [0,034; 3,101] p=0,3293 | -1,2% [-3,4%; 1,1%] p=0,3055 | 0,218 [0,022; 2,130] p=0,1901 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 2/207 (1,0%) | NA [NA; NA] | 3/206 (1,5%) | NA [NA; NA] | 0,660 [0,109; 3,993] p=0,6492 | 0,663 [0,112; 3,929] p=0,6512 | -0,5% [-2,6%; 1,6%] p=0,6489 | 0,444 [0,073; 2,685] p=0,3765 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 2/157 (1,3%) | NA [NA; NA] | 8/159 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,244 [0,051; 1,166] p=0,0568 | 0,253 [0,055; 1,174] p=0,0792 | -3,8% [-7,6%; 0,1%] p=0,0541 | 0,180 [0,038; 0,855] p=0,0309 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 4/334 (1,2%) | NA [NA; NA] | 11/335 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,357 [0,113; 1,133] p=0,0686 | 0,365 [0,117; 1,134] p=0,0814 | -2,1% [-4,3%; 0,2%] p=0,0676 | 0,251 [0,080; 0,793] p=0,0185 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 4/265 (1,5%) | NA [NA; NA] | 11/266 (4,1%) | NA [NA; NA] | 0,355 [0,112; 1,130] p=0,0681 | 0,365 [0,118; 1,132] p=0,0809 | -2,6% [-5,4%; 0,2%] p=0,0667 | 0,258 [0,082; 0,815] p=0,0210 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 3/332 (0,9%) | NA [NA; NA] | 11/336 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,269 [0,074; 0,975] p=0,0326 | 0,276 [0,078; 0,980] p=0,0465 | -2,4% [-4,5%; -0,2%] p=0,0313 | 0,187 [0,052; 0,675] p=0,0105 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 3/301 (1,0%) | NA [NA; NA] | 11/304 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,268 [0,074; 0,971] p=0,0321 | 0,275 [0,078; 0,978] p=0,0460 | -2,6% [-5,0%; -0,2%] p=0,0309 | 0,196 [0,054; 0,706] p=0,0127 |
| Nicht EMA-Population | 1/63 (1,6%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,6% [-1,5%; 4,7%] p=0,3134 | NA [NA; NA] NA |

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

Anhang 4-J Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE – Signifikante PT (MedDRA)*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | | | | | | | | |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 3/364 (0,8%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,239 [0,066; 0,860] p=0,0182 | 0,248 [0,071; 0,872] p=0,0297 | -2,5% [-4,5%; -0,4%] p=0,0176 | 0,193 [0,054; 0,687] p=0,0111 |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 2/188 (1,1%) | NA [NA; NA] | 8/193 (4,1%) | NA [NA; NA] | 0,249 [0,052; 1,187] p=0,0603 | 0,257 [0,055; 1,193] p=0,0827 | -3,1% [-6,3%; 0,1%] p=0,0569 | 0,198 [0,042; 0,938] p=0,0413 |
| weiblich | 1/176 (0,6%) | NA [NA; NA] | 4/172 (2,3%) | NA [NA; NA] | 0,240 [0,027; 2,169] p=0,1690 | 0,244 [0,028; 2,164] p=0,2054 | -1,8% [-4,3%; 0,8%] p=0,1702 | 0,167 [0,018; 1,515] p=0,1117 |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 3/334 (0,9%) | NA [NA; NA] | 12/335 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,244 [0,068; 0,873] p=0,0191 | 0,251 [0,071; 0,881] p=0,0309 | -2,7% [-4,9%; -0,5%] p=0,0185 | 0,185 [0,052; 0,658] p=0,0091 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |
| andere | 3/265 (1,1%) | NA [NA; NA] | 12/266 (4,5%) | NA [NA; NA] | 0,242 [0,068; 0,869] p=0,0189 | 0,251 [0,072; 0,879] p=0,0307 | -3,4% [-6,2%; -0,6%] p=0,0180 | 0,188 [0,053; 0,670] p=0,0099 |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 3/332 (0,9%) | NA [NA; NA] | 12/336 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,246 [0,069; 0,881] p=0,0201 | 0,253 [0,072; 0,888] p=0,0320 | -2,7% [-4,9%; -0,4%] p=0,0190 | 0,184 [0,052; 0,654] p=0,0089 |
| beeinträchtigt | 0/31 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |
| Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 3/301 (1,0%) | NA [NA; NA] | 12/304 (3,9%) | NA [NA; NA] | 0,245 [0,068; 0,877] p=0,0197 | 0,252 [0,072; 0,886] p=0,0316 | -3,0% [-5,4%; -0,5%] p=0,0187 | 0,191 [0,054; 0,680] p=0,0106 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA |

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem InteresseAnhang 4-J Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 153/364 (42,0%) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,0% [36,9%; 47,1%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 79/188 (42,0%) | NA [53,027; NA] | 0/193 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,0% [35,0%; 49,1%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| weiblich | 74/176 (42,0%) | NA [44,386; NA] | 0/172 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,0% [34,8%; 49,3%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 93/207 (44,9%) | NA [0,033; NA] | 0/206 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 44,9% [38,2%; 51,7%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| Alter ≥75 Jahre | 60/157 (38,2%) | NA [53,027; NA] | 0/159 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 38,2% [30,6%; 45,8%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 136/334 (40,7%) | NA [NA; NA] | 0/335 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 40,7% [35,4%; 46,0%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 17/30 (56,7%) | 0,033 [0,033; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 56,7% [38,9%; 74,4%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 49/99 (49,5%) | NA [0,033; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 49,5% [39,6%; 59,3%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 104/265 (39,2%) | NA [NA; NA] | 0/266 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 39,2% [33,4%; 45,1%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,033; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 28,6% [-4,9%; 62,0%] p=0,0943 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 53/151 (35,1%) | NA [NA; NA] | 0/134 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 35,1% [27,5%; 42,7%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 63/145 (43,4%) | NA [0,033; NA] | 0/167 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 43,4% [35,4%; 51,5%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| ≥90 ml/min | 35/61 (57,4%) | 0,033 [0,033; NA] | 0/60 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 57,4% [45,0%; 69,8%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 136/332 (41,0%) | NA [NA; NA] | 0/336 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 41,0% [35,7%; 46,3%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| beeinträchtigt | 17/31 (54,8%) | 0,033 [0,033; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 54,8% [37,3%; 72,4%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 128/301 (42,5%) | NA [NA; NA] | 0/304 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,5% [36,9%; 48,1%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |
| Nicht EMA-Population | 25/63 (39,7%) | NA [0,033; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 39,7% [27,6%; 51,8%] p<0,0001 | NA [NA; NA] NA |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 144/364 (39,6%) | 58,743 [46,752; NA] | 110/365 (30,1%) | NA [55,162; NA] | 1,533 [1,124; 2,089] p=0,0068 | 1,316 [1,077; 1,607] p=0,0072 | 9,5% [2,7%; 16,3%] p=0,0064 | 1,030 [0,801; 1,326] p=0,8162 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 70/188 (37,2%) | 58,743 [43,170; NA] | 62/193 (32,1%) | NA [36,140; NA] | 1,253 [0,821; 1,913] p=0,2953 | 1,159 [0,879; 1,528] p=0,2956 | 5,1% [-4,4%; 14,7%] p=0,2942 | 0,911 [0,646; 1,284] p=0,5934 |
| weiblich | 74/176 (42,0%) | 55,918 [36,205; NA] | 48/172 (27,9%) | NA [35,384; NA] | 1,874 [1,198; 2,933] p=0,0058 | 1,507 [1,120; 2,026] p=0,0067 | 14,1% [4,2%; 24,0%] p=0,0051 | 1,290 [0,895; 1,858] p=0,1721 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 76/207 (36,7%) | NA [46,752; NA] | 59/206 (28,6%) | NA [55,162; NA] | 1,445 [0,956; 2,186] p=0,0806 | 1,282 [0,969; 1,696] p=0,0822 | 8,1% [-0,9%; 17,1%] p=0,0791 | 1,008 [0,716; 1,418] p=0,9651 |
| Alter ≥75 Jahre | 68/157 (43,3%) | 54,012 [34,464; NA] | 51/159 (32,1%) | NA [33,150; NA] | 1,618 [1,023; 2,560] p=0,0396 | 1,350 [1,012; 1,802] p=0,0413 | 11,2% [0,6%; 21,9%] p=0,0380 | 1,150 [0,798; 1,657] p=0,4526 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 138/334 (41,3%) | 54,012 [40,903; NA] | 103/335 (30,7%) | NA [55,162; NA] | 1,586 [1,154; 2,180] p=0,0044 | 1,344 [1,094; 1,650] p=0,0048 | 10,6% [3,3%; 17,8%] p=0,0042 | 1,104 [0,854; 1,426] p=0,4508 |
| andere | 6/30 (20,0%) | NA [48,460; NA] | 7/30 (23,3%) | NA [17,676; NA] | 0,821 [0,240; 2,814] p=0,7560 | 0,857 [0,326; 2,252] p=0,7544 | -3,3% [-24,2%; 17,5%] p=0,7538 | 0,654 [0,218; 1,964] p=0,4488 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 47/99 (47,5%) | 34,464 [22,308; 58,743] | 38/99 (38,4%) | 33,248 [15,474; NA] | 1,451 [0,824; 2,554] p=0,1974 | 1,237 [0,894; 1,711] p=0,1990 | 9,1% [-4,6%; 22,8%] p=0,1944 | 0,946 [0,615; 1,455] p=0,8017 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 97/265 (36,6%) | NA [50,628; NA] | 72/266 (27,1%) | NA [NA; NA] | 1,556 [1,076; 2,248] p=0,0184 | 1,352 [1,050; 1,742] p=0,0194 | 9,5% [1,7%; 17,4%] p=0,0177 | 1,114 [0,820; 1,514] p=0,4883 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | NA [0,263; NA] | 3/4 (75,0%) | 19,959 [0,263; NA] | 0,250 [0,017; 3,770] p=0,3261 | 0,571 [0,205; 1,594] p=0,2849 | -32,1% [-88,2%; 23,9%] p=0,2612 | 0,604 [0,121; 3,025] p=0,5396 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 53/151 (35,1%) | NA [50,004; NA] | 42/134 (31,3%) | NA [32,986; NA] | 1,185 [0,722; 1,943] p=0,5027 | 1,120 [0,804; 1,560] p=0,5033 | 3,8% [-7,2%; 14,7%] p=0,5009 | 0,877 [0,584; 1,319] p=0,5290 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 65/145 (44,8%) | 46,062 [34,464; NA] | 45/167 (26,9%) | NA [NA; NA] | 2,203 [1,372; 3,536] p=0,0010 | 1,664 [1,222; 2,264] p=0,0012 | 17,9% [7,4%; 28,4%] p=0,0009 | 1,386 [0,947; 2,029] p=0,0934 |
| ≥90 ml/min | 23/61 (37,7%) | 54,012 [30,554; NA] | 20/60 (33,3%) | 35,154 [16,296; NA] | 1,211 [0,574; 2,552] p=0,6169 | 1,131 [0,699; 1,831] p=0,6161 | 4,4% [-12,7%; 21,4%] p=0,6150 | 0,912 [0,499; 1,666] p=0,7639 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 131/332 (39,5%) | 58,743 [48,460; NA] | 98/336 (29,2%) | NA [55,162; NA] | 1,583 [1,147; 2,184] p=0,0051 | 1,353 [1,093; 1,675] p=0,0055 | 10,3% [3,1%; 17,5%] p=0,0048 | 1,094 [0,841; 1,422] p=0,5051 |
| beeinträchtigt | 13/31 (41,9%) | 37,290 [17,906; NA] | 12/29 (41,4%) | 19,975 [9,692; NA] | 1,023 [0,366; 2,858] p=0,9655 | 1,013 [0,557; 1,845] p=0,9652 | 0,6% [-24,4%; 25,5%] p=0,9652 | 0,880 [0,399; 1,942] p=0,7520 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 119/301 (39,5%) | 55,918 [46,062; NA] | 98/304 (32,2%) | NA [35,384; NA] | 1,374 [0,985; 1,919] p=0,0615 | 1,226 [0,989; 1,520] p=0,0624 | 7,3% [-0,3%; 14,9%] p=0,0606 | 1,002 [0,766; 1,311] p=0,9898 |
| Nicht EMA-Population | 25/63 (39,7%) | NA [37,290; NA] | 12/61 (19,7%) | NA [NA; NA] | 2,686 [1,197; 6,028] p=0,0153 | 2,017 [1,117; 3,644] p=0,0201 | 20,0% [4,3%; 35,7%] p=0,0123 | 1,625 [0,814; 3,243] p=0,1688 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 289/364 (79,4%) | 1,511 [0,723; 1,840] | 247/364 (67,9%) | 5,454 [3,778; 9,331] | 1,866 [1,326; 2,626] p=0,0003 | 1,171 [1,074; 1,277] p=0,0004 | 11,6% [5,4%; 17,9%] p=0,0003 | 1,405 [1,182; 1,669] p=0,0001 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 143/188 (76,1%) | 0,953 [0,723; 3,023] | 127/193 (65,8%) | 4,830 [3,253; 12,912] | 1,651 [1,055; 2,585] p=0,0277 | 1,156 [1,016; 1,316] p=0,0283 | 10,3% [1,2%; 19,3%] p=0,0264 | 1,377 [1,084; 1,750] p=0,0088 |
| weiblich | 146/176 (83,0%) | 1,593 [0,723; 3,088] | 120/171 (70,2%) | 7,195 [3,680; 10,513] | 2,051 [1,230; 3,420] p=0,0055 | 1,179 [1,048; 1,327] p=0,0061 | 12,6% [3,8%; 21,4%] p=0,0050 | 1,334 [1,047; 1,700] p=0,0198 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 154/207 (74,4%) | 2,563 [0,920; 5,257] | 128/206 (62,1%) | 11,236 [5,421; 15,211] | 1,771 [1,163; 2,696] p=0,0075 | 1,197 [1,048; 1,368] p=0,0081 | 12,3% [3,4%; 21,2%] p=0,0069 | 1,322 [1,045; 1,673] p=0,0200 |
| Alter ≥75 Jahre | 135/157 (86,0%) | 0,723 [0,657; 1,610] | 119/158 (75,3%) | 3,614 [1,840; 5,060] | 1,994 [1,119; 3,553] p=0,0181 | 1,139 [1,022; 1,270] p=0,0188 | 10,5% [1,9%; 19,1%] p=0,0167 | 1,454 [1,136; 1,862] p=0,0030 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 263/334 (78,7%) | 1,643 [0,789; 3,088] | 229/334 (68,6%) | 5,322 [3,745; 8,378] | 1,691 [1,193; 2,398] p=0,0031 | 1,147 [1,047; 1,257] p=0,0033 | 10,1% [3,5%; 16,7%] p=0,0029 | 1,302 [1,090; 1,555] p=0,0036 |
| andere | 26/30 (86,7%) | 0,493 [0,296; 0,953] | 18/30 (60,0%) | 11,992 [1,544; 47,376] | 4,333 [1,203; 15,605] p=0,0206 | 1,444 [1,045; 1,997] p=0,0262 | 26,7% [5,3%; 48,0%] p=0,0143 | 2,380 [1,294; 4,375] p=0,0053 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 81/99 (81,8%) | 0,723 [0,690; 1,610] | 63/98 (64,3%) | 3,811 [1,840; 13,733] | 2,461 [1,277; 4,743] p=0,0065 | 1,266 [1,065; 1,504] p=0,0075 | 17,2% [5,1%; 29,3%] p=0,0054 | 1,560 [1,121; 2,172] p=0,0084 |
| andere | 208/265 (78,5%) | 1,676 [0,723; 3,384] | 184/266 (69,2%) | 5,979 [3,778; 10,086] | 1,626 [1,099; 2,406] p=0,0147 | 1,135 [1,025; 1,257] p=0,0152 | 9,3% [1,9%; 16,8%] p=0,0140 | 1,291 [1,058; 1,575] p=0,0119 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,394 [0,033; 0,723] | 4/4 (100,0%) | 3,285 [0,230; 47,376] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 7,613 [0,897; 64,597] p=0,0628 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 131/151 (86,8%) | 0,723 [0,657; 1,610] | 98/133 (73,7%) | 2,825 [1,676; 5,454] | 2,316 [1,260; 4,254] p=0,0061 | 1,174 [1,043; 1,322] p=0,0078 | 12,9% [3,7%; 22,1%] p=0,0061 | 1,389 [1,069; 1,806] p=0,0141 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 105/145 (72,4%) | 3,187 [0,953; 8,345] | 109/167 (65,3%) | 7,359 [3,778; 13,372] | 1,397 [0,861; 2,266] p=0,1758 | 1,109 [0,955; 1,288] p=0,1731 | 7,1% [-3,1%; 17,4%] p=0,1719 | 1,174 [0,897; 1,537] p=0,2418 |
| ≥90 ml/min | 46/61 (75,4%) | 1,643 [0,723; 7,359] | 36/60 (60,0%) | 15,606 [5,060; 30,719] | 2,044 [0,938; 4,454] p=0,0709 | 1,257 [0,977; 1,616] p=0,0748 | 15,4% [-1,0%; 31,9%] p=0,0663 | 1,623 [1,047; 2,517] p=0,0303 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 262/332 (78,9%) | 1,643 [0,789; 3,023] | 222/335 (66,3%) | 6,341 [3,943; 11,105] | 1,897 [1,340; 2,685] p=0,0003 | 1,189 [1,082; 1,307] p=0,0003 | 12,5% [5,9%; 19,2%] p=0,0002 | 1,376 [1,150; 1,646] p=0,0005 |
| beeinträchtigt | 26/31 (83,9%) | 0,690 [0,460; 0,723] | 25/29 (86,2%) | 1,807 [0,723; 4,632] | 0,832 [0,200; 3,459] p=0,8017 | 0,973 [0,787; 1,203] p=0,7997 | -2,3% [-20,4%; 15,7%] p=0,7996 | 1,256 [0,720; 2,191] p=0,4224 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 242/301 (80,4%) | 0,953 [0,723; 1,643] | 210/303 (69,3%) | 4,830 [3,614; 8,378] | 1,808 [1,243; 2,630] p=0,0018 | 1,158 [1,055; 1,271] p=0,0020 | 11,0% [4,1%; 17,8%] p=0,0017 | 1,403 [1,166; 1,689] p=0,0003 |
| Nicht EMA-Population | 47/63 (74,6%) | 3,450 [0,723; 10,809] | 37/61 (60,7%) | 9,528 [2,760; 19,318] | 1,905 [0,886; 4,096] p=0,0981 | 1,230 [0,960; 1,576] p=0,1022 | 13,9% [-2,4%; 30,3%] p=0,0936 | 1,237 [0,801; 1,910] p=0,3373 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | 225/364 (61,8%) | 8,345 [3,713; 16,920] | 167/365 (45,8%) | 28,517 [20,370; 48,756] | 1,954 [1,449; 2,635] p<0,0001 | 1,353 [1,181; 1,552] p<0,0001 | 16,2% [9,1%; 23,2%] p<0,0001 | 1,537 [1,256; 1,881] p<0,0001 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 114/188 (60,6%) | 7,228 [2,563; 25,823] | 91/193 (47,2%) | 37,355 [15,441; 51,088] | 1,727 [1,150; 2,594] p=0,0084 | 1,286 [1,065; 1,553] p=0,0089 | 13,5% [3,6%; 23,4%] p=0,0077 | 1,422 [1,078; 1,876] p=0,0128 |
| weiblich | 111/176 (63,1%) | 10,579 [3,285; 20,501] | 76/172 (44,2%) | 28,353 [14,062; NA] | 2,157 [1,404; 3,314] p=0,0004 | 1,427 [1,166; 1,748] p=0,0006 | 18,9% [8,6%; 29,2%] p=0,0003 | 1,598 [1,193; 2,140] p=0,0017 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 116/207 (56,0%) | 19,318 [7,228; 42,710] | 86/206 (41,7%) | 47,376 [25,561; NA] | 1,779 [1,204; 2,627] p=0,0037 | 1,342 [1,097; 1,642] p=0,0042 | 14,3% [4,7%; 23,8%] p=0,0033 | 1,417 [1,070; 1,875] p=0,0149 |
| Alter ≥75 Jahre | 109/157 (69,4%) | 2,793 [1,610; 11,860] | 81/159 (50,9%) | 15,441 [8,378; 35,647] | 2,187 [1,380; 3,465] p=0,0008 | 1,363 [1,133; 1,639] p=0,0010 | 18,5% [7,9%; 29,1%] p=0,0006 | 1,652 [1,238; 2,204] p=0,0006 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 205/334 (61,4%) | 10,579 [3,910; 18,957] | 156/335 (46,6%) | 28,353 [17,248; 48,756] | 1,823 [1,341; 2,480] p=0,0001 | 1,318 [1,143; 1,520] p=0,0002 | 14,8% [7,3%; 22,3%] p=0,0001 | 1,454 [1,180; 1,792] p=0,0004 |
| andere | 20/30 (66,7%) | 1,659 [0,723; 27,565] | 11/30 (36,7%) | 47,376 [10,086; NA] | 3,455 [1,195; 9,990] p=0,0211 | 1,818 [1,066; 3,101] p=0,0282 | 30,0% [5,9%; 54,1%] p=0,0148 | 2,268 [1,084; 4,747] p=0,0298 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 70/99 (70,7%) | 1,610 [0,821; 13,306] | 42/99 (42,4%) | 25,561 [10,185; NA] | 3,276 [1,819; 5,900] p<0,0001 | 1,667 [1,282; 2,166] p=0,0001 | 28,3% [15,0%; 41,5%] p<0,0001 | 2,105 [1,434; 3,091] p=0,0001 |
| andere | 155/265 (58,5%) | 11,959 [5,552; 27,565] | 125/266 (47,0%) | 28,517 [15,441; 48,756] | 1,589 [1,128; 2,240] p=0,0080 | 1,245 [1,057; 1,465] p=0,0085 | 11,5% [3,1%; 19,9%] p=0,0076 | 1,334 [1,053; 1,690] p=0,0168 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 2,793 [0,690; NA] | 4/4 (100,0%) | 3,762 [0,690; 47,376] | NA [NA; NA] NA | 0,571 [0,301; 1,085] p=0,0873 | -42,9% [-79,5%; -6,2%] p=0,0219 | 1,381 [0,285; 6,686] p=0,6883 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 106/151 (70,2%) | 3,713 [1,446; 11,860] | 57/134 (42,5%) | 35,647 [15,310; NA] | 3,182 [1,952; 5,188] p<0,0001 | 1,650 [1,321; 2,062] p<0,0001 | 27,7% [16,6%; 38,8%] p<0,0001 | 2,054 [1,488; 2,836] p<0,0001 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 80/145 (55,2%) | 23,491 [4,600; 46,850] | 80/167 (47,9%) | 21,979 [12,517; 48,559] | 1,338 [0,857; 2,092] p=0,2009 | 1,152 [0,928; 1,429] p=0,1994 | 7,3% [-3,8%; 18,4%] p=0,1988 | 1,150 [0,843; 1,571] p=0,3776 |
| ≥90 ml/min | 35/61 (57,4%) | 10,579 [1,643; NA] | 26/60 (43,3%) | 45,142 [13,864; 57,331] | 1,760 [0,857; 3,616] p=0,1239 | 1,324 [0,923; 1,900] p=0,1277 | 14,0% [-3,6%; 31,7%] p=0,1187 | 1,439 [0,860; 2,408] p=0,1657 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 204/332 (61,4%) | 10,579 [3,910; 19,811] | 154/336 (45,8%) | 29,470 [20,862; 48,756] | 1,884 [1,384; 2,563] p<0,0001 | 1,341 [1,161; 1,548] p<0,0001 | 15,6% [8,1%; 23,1%] p<0,0001 | 1,471 [1,193; 1,815] p=0,0003 |
| beeinträchtigt | 20/31 (64,5%) | 1,413 [0,690; 42,710] | 13/29 (44,8%) | 12,879 [2,760; NA] | 2,238 [0,793; 6,317] p=0,1287 | 1,439 [0,890; 2,328] p=0,1378 | 19,7% [-5,0%; 44,4%] p=0,1186 | 1,888 [0,936; 3,810] p=0,0760 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 186/301 (61,8%) | 7,425 [3,285; 15,869] | 141/304 (46,4%) | 28,517 [17,248; 48,559] | 1,870 [1,353; 2,585] p=0,0001 | 1,332 [1,147; 1,548] p=0,0002 | 15,4% [7,6%; 23,3%] p=0,0001 | 1,523 [1,223; 1,897] p=0,0002 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 39/63 (61,9%) | 25,133 [2,563; 46,850] | 26/61 (42,6%) | 48,756 [13,306; NA] | 2,188 [1,067; 4,487] p=0,0323 | 1,452 [1,024; 2,060] p=0,0365 | 19,3% [2,0%; 36,5%] p=0,0285 | 1,475 [0,895; 2,431] p=0,1275 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 79/364 (21,7%) | NA [NA; NA] | 77/365 (21,1%) | NA [NA; NA] | 1,049 [0,731; 1,504] p=0,7954 | 1,037 [0,790; 1,362] p=0,7945 | 0,8% [-5,1%; 6,6%] p=0,7948 | 0,918 [0,668; 1,260] p=0,5959 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 49/188 (26,1%) | NA [NA; NA] | 49/193 (25,4%) | NA [57,331; NA] | 1,036 [0,654; 1,640] p=0,8803 | 1,027 [0,730; 1,444] p=0,8802 | 0,7% [-8,1%; 9,5%] p=0,8802 | 0,919 [0,617; 1,368] p=0,6755 |
| weiblich | 30/176 (17,0%) | NA [NA; NA] | 28/172 (16,3%) | NA [NA; NA] | 1,057 [0,601; 1,858] p=0,8481 | 1,047 [0,654; 1,676] p=0,8479 | 0,8% [-7,1%; 8,6%] p=0,8479 | 0,895 [0,533; 1,503] p=0,6747 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 40/207 (19,3%) | NA [NA; NA] | 34/206 (16,5%) | NA [NA; NA] | 1,212 [0,732; 2,006] p=0,4557 | 1,171 [0,774; 1,772] p=0,4559 | 2,8% [-4,6%; 10,2%] p=0,4548 | 1,011 [0,638; 1,601] p=0,9635 |
| Alter ≥75 Jahre | 39/157 (24,8%) | NA [NA; NA] | 43/159 (27,0%) | NA [NA; NA] | 0,892 [0,539; 1,475] p=0,6556 | 0,919 [0,632; 1,334] p=0,6553 | -2,2% [-11,9%; 7,5%] p=0,6549 | 0,807 [0,522; 1,248] p=0,3344 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 72/334 (21,6%) | NA [NA; NA] | 74/335 (22,1%) | NA [NA; NA] | 0,969 [0,672; 1,399] p=0,8676 | 0,976 [0,733; 1,300] p=0,8675 | -0,5% [-6,8%; 5,7%] p=0,8675 | 0,844 [0,609; 1,170] p=0,3095 |
| andere | 7/30 (23,3%) | NA [38,538; NA] | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 2,739 [0,635; 11,823] p=0,1694 | 2,333 [0,666; 8,179] p=0,1855 | 13,3% [-5,2%; 31,9%] p=0,1590 | 2,306 [0,595; 8,937] p=0,2268 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | 29/99 (29,3%) | NA [NA; NA] | 26/99 (26,3%) | NA [NA; NA] | 1,163 [0,624; 2,168] p=0,6349 | 1,115 [0,711; 1,749] p=0,6344 | 3,0% [-9,4%; 15,5%] p=0,6339 | 1,083 [0,636; 1,842] p=0,7692 |
| andere | 50/265 (18,9%) | NA [NA; NA] | 51/266 (19,2%) | NA [NA; NA] | 0,980 [0,636; 1,512] p=0,9287 | 0,984 [0,693; 1,398] p=0,9287 | -0,3% [-7,0%; 6,4%] p=0,9286 | 0,816 [0,551; 1,209] p=0,3108 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | NA [0,033; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [3,253; NA] | 2,250 [0,149; 33,933] p=0,5723 | 1,714 [0,256; 11,470] p=0,5783 | 17,9% [-38,2%; 73,9%] p=0,5325 | 2,604 [0,264; 25,638] p=0,4122 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 42/151 (27,8%) | NA [NA; NA] | 32/134 (23,9%) | NA [NA; NA] | 1,228 [0,721; 2,094] p=0,4504 | 1,165 [0,783; 1,732] p=0,4512 | 3,9% [-6,2%; 14,1%] p=0,4478 | 1,001 [0,631; 1,590] p=0,9950 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 24/145 (16,6%) | NA [NA; NA] | 32/167 (19,2%) | NA [NA; NA] | 0,837 [0,467; 1,500] p=0,5497 | 0,864 [0,534; 1,396] p=0,5501 | -2,6% [-11,1%; 5,9%] p=0,5472 | 0,732 [0,430; 1,247] p=0,2516 |
| ≥90 ml/min | 10/61 (16,4%) | NA [NA; NA] | 12/60 (20,0%) | 57,331 [NA; NA] | 0,784 [0,310; 1,982] p=0,6085 | 0,820 [0,383; 1,752] p=0,6080 | -3,6% [-17,3%; 10,1%] p=0,6069 | 0,690 [0,292; 1,627] p=0,3965 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 73/332 (22,0%) | NA [NA; NA] | 72/336 (21,4%) | NA [NA; NA] | 1,033 [0,715; 1,493] p=0,8609 | 1,026 [0,769; 1,369] p=0,8608 | 0,6% [-5,7%; 6,8%] p=0,8608 | 0,877 [0,632; 1,217] p=0,4323 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [NA; NA] | 5/29 (17,2%) | NA [NA; NA] | 1,152 [0,310; 4,280] p=0,8339 | 1,123 [0,384; 3,284] p=0,8328 | 2,1% [-17,4%; 21,7%] p=0,8322 | 1,216 [0,371; 3,986] p=0,7470 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 69/301 (22,9%) | NA [NA; NA] | 65/304 (21,4%) | NA [NA; NA] | 1,094 [0,745; 1,605] p=0,6482 | 1,072 [0,795; 1,446] p=0,6480 | 1,5% [-5,1%; 8,2%] p=0,6479 | 0,965 [0,687; 1,356] p=0,8378 |
| Nicht EMA-Population | 10/63 (15,9%) | NA [NA; NA] | 12/61 (19,7%) | NA [57,331; NA] | 0,770 [0,306; 1,942] p=0,5814 | 0,807 [0,377; 1,728] p=0,5809 | -3,8% [-17,3%; 9,7%] p=0,5799 | 0,616 [0,263; 1,443] p=0,2650 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 155/364 (42,6%) | NA [39,392; NA] | 150/364 (41,2%) | 47,343 [28,025; NA] | 1,056 [0,785; 1,421] p=0,7197 | 1,032 [0,871; 1,222] p=0,7187 | 1,3% [-5,8%; 8,4%] p=0,7189 | 0,871 [0,694; 1,093] p=0,2326 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 79/188 (42,0%) | 57,068 [35,713; NA] | 73/193 (37,8%) | NA [30,719; NA] | 1,191 [0,790; 1,796] p=0,4035 | 1,111 [0,868; 1,422] p=0,4033 | 4,2% [-5,6%; 14,0%] p=0,4025 | 0,946 [0,687; 1,301] p=0,7310 |
| weiblich | 76/176 (43,2%) | NA [28,550; NA] | 77/171 (45,0%) | 32,164 [16,263; NA] | 0,916 [0,600; 1,398] p=0,6845 | 0,952 [0,752; 1,206] p=0,6841 | -2,2% [-12,6%; 8,3%] p=0,6840 | 0,819 [0,595; 1,127] p=0,2209 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 84/207 (40,6%) | NA [39,984; NA] | 78/206 (37,9%) | 55,491 [32,690; NA] | 1,121 [0,755; 1,664] p=0,5724 | 1,072 [0,843; 1,363] p=0,5722 | 2,7% [-6,7%; 12,1%] p=0,5718 | 0,901 [0,661; 1,228] p=0,5100 |
| Alter ≥75 Jahre | 71/157 (45,2%) | 48,723 [24,115; NA] | 72/158 (45,6%) | 26,678 [14,982; NA] | 0,973 [0,625; 1,514] p=0,9023 | 0,985 [0,774; 1,253] p=0,9021 | -0,7% [-11,7%; 10,3%] p=0,9021 | 0,862 [0,620; 1,198] p=0,3763 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 141/334 (42,2%) | NA [39,984; NA] | 138/334 (41,3%) | 47,343 [28,025; NA] | 1,030 [0,758; 1,401] p=0,8498 | 1,017 [0,851; 1,216] p=0,8497 | 0,7% [-6,8%; 8,2%] p=0,8497 | 0,859 [0,679; 1,088] p=0,2079 |
| andere | 14/30 (46,7%) | 26,053 [4,238; NA] | 12/30 (40,0%) | NA [10,086; NA] | 1,313 [0,472; 3,653] p=0,6054 | 1,167 [0,652; 2,087] p=0,6035 | 6,7% [-18,4%; 31,7%] p=0,6015 | 1,112 [0,513; 2,408] p=0,7886 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 41/99 (41,4%) | NA [18,398; NA] | 37/98 (37,8%) | 49,676 [17,610; NA] | 1,135 [0,642; 2,005] p=0,6641 | 1,079 [0,766; 1,519] p=0,6635 | 3,0% [-10,6%; 16,7%] p=0,6631 | 0,978 [0,626; 1,528] p=0,9224 |
| andere | 114/265 (43,0%) | 57,068 [39,261; NA] | 113/266 (42,5%) | 42,349 [22,275; NA] | 1,022 [0,725; 1,442] p=0,9004 | 1,013 [0,832; 1,233] p=0,9003 | 0,5% [-7,9%; 9,0%] p=0,9003 | 0,851 [0,655; 1,106] p=0,2272 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 5/7 (71,4%) | 0,756 [0,066; NA] | 3/4 (75,0%) | 3,285 [0,230; NA] | 0,833 [0,051; 13,633] p=0,9029 | 0,952 [0,457; 1,985] p=0,8964 | -3,6% [-57,6%; 50,5%] p=0,8969 | 1,091 [0,257; 4,628] p=0,9061 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 73/151 (48,3%) | 37,684 [26,053; NA] | 65/133 (48,9%) | 18,825 [11,992; NA] | 0,964 [0,605; 1,536] p=0,8784 | 0,982 [0,774; 1,245] p=0,8781 | -0,9% [-12,5%; 10,7%] p=0,8782 | 0,794 [0,567; 1,112] p=0,1798 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 55/145 (37,9%) | NA [42,809; NA] | 61/167 (36,5%) | NA [32,690; NA] | 1,062 [0,670; 1,682] p=0,7983 | 1,038 [0,778; 1,386] p=0,7979 | 1,4% [-9,4%; 12,2%] p=0,7981 | 0,868 [0,602; 1,252] p=0,4498 |
| ≥90 ml/min | 22/61 (36,1%) | NA [34,103; NA] | 21/60 (35,0%) | 55,491 [17,840; NA] | 1,048 [0,498; 2,206] p=0,9029 | 1,030 [0,638; 1,666] p=0,9026 | 1,1% [-16,0%; 18,1%] p=0,9025 | 0,912 [0,499; 1,664] p=0,7632 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 140/332 (42,2%) | NA [39,984; NA] | 134/335 (40,0%) | 55,491 [30,719; NA] | 1,086 [0,798; 1,478] p=0,6015 | 1,050 [0,875; 1,258] p=0,6013 | 2,0% [-5,5%; 9,5%] p=0,6012 | 0,893 [0,703; 1,132] p=0,3494 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 29,339 [9,791; NA] | 16/29 (55,2%) | 28,025 [3,253; NA] | 0,762 [0,276; 2,103] p=0,6022 | 0,877 [0,537; 1,431] p=0,5994 | -6,8% [-32,0%; 18,5%] p=0,5983 | 0,863 [0,426; 1,748] p=0,6822 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 132/301 (43,9%) | 56,805 [35,713; NA] | 127/303 (41,9%) | 42,349 [22,045; NA] | 1,074 [0,778; 1,482] p=0,6643 | 1,042 [0,867; 1,251] p=0,6640 | 1,7% [-6,1%; 9,6%] p=0,6640 | 0,933 [0,731; 1,192] p=0,5806 |
| Nicht EMA-Population | 23/63 (36,5%) | NA [41,659; NA] | 23/61 (37,7%) | 55,491 [17,840; NA] | 0,950 [0,458; 1,969] p=0,8907 | 0,968 [0,612; 1,531] p=0,8903 | -1,2% [-18,2%; 15,8%] p=0,8903 | 0,670 [0,374; 1,201] p=0,1789 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 72/364 (19,8%) | NA [NA; NA] | 48/365 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,644 [1,100; 2,457] p=0,0147 | 1,507 [1,081; 2,100] p=0,0155 | 6,7% [1,3%; 12,0%] p=0,0141 | 1,448 [1,003; 2,089] p=0,0482 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 42/188 (22,3%) | NA [NA; NA] | 24/193 (12,4%) | NA [NA; NA] | 2,026 [1,171; 3,505] p=0,0107 | 1,797 [1,135; 2,845] p=0,0125 | 9,9% [2,3%; 17,5%] p=0,0102 | 1,798 [1,088; 2,971] p=0,0222 |
| weiblich | 30/176 (17,0%) | NA [NA; NA] | 24/172 (14,0%) | NA [NA; NA] | 1,267 [0,707; 2,271] p=0,4264 | 1,222 [0,745; 2,002] p=0,4270 | 3,1% [-4,5%; 10,7%] p=0,4249 | 1,112 [0,648; 1,908] p=0,6992 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 35/207 (16,9%) | NA [NA; NA] | 23/206 (11,2%) | NA [NA; NA] | 1,619 [0,919; 2,851] p=0,0934 | 1,514 [0,928; 2,471] p=0,0965 | 5,7% [-0,9%; 12,4%] p=0,0918 | 1,435 [0,846; 2,433] p=0,1799 |
| Alter ≥75 Jahre | 37/157 (23,6%) | NA [NA; NA] | 25/159 (15,7%) | NA [NA; NA] | 1,653 [0,940; 2,905] p=0,0797 | 1,499 [0,949; 2,367] p=0,0826 | 7,8% [-0,9%; 16,6%] p=0,0780 | 1,455 [0,874; 2,421] p=0,1490 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 63/334 (18,9%) | NA [NA; NA] | 46/335 (13,7%) | NA [NA; NA] | 1,461 [0,965; 2,211] p=0,0726 | 1,374 [0,969; 1,947] p=0,0742 | 5,1% [-0,5%; 10,7%] p=0,0717 | 1,311 [0,895; 1,919] p=0,1648 |
| andere | 9/30 (30,0%) | NA [19,910; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 6,000 [1,172; 30,725] p=0,0206 | 4,500 [1,060; 19,111] p=0,0415 | 23,3% [4,7%; 42,0%] p=0,0143 | 4,451 [0,960; 20,634] p=0,0564 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 20/99 (20,2%) | NA [NA; NA] | 15/99 (15,2%) | NA [NA; NA] | 1,418 [0,679; 2,961] p=0,3528 | 1,333 [0,725; 2,451] p=0,3543 | 5,1% [-5,6%; 15,7%] p=0,3505 | 1,268 [0,648; 2,482] p=0,4880 |
| andere | 52/265 (19,6%) | NA [NA; NA] | 33/266 (12,4%) | NA [NA; NA] | 1,724 [1,073; 2,769] p=0,0235 | 1,582 [1,058; 2,364] p=0,0253 | 7,2% [1,0%; 13,4%] p=0,0227 | 1,522 [0,983; 2,358] p=0,0598 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,066; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 28,6% [-4,9%; 62,0%] p=0,0943 | NA [NA; NA] NA |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 30/151 (19,9%) | NA [NA; NA] | 19/134 (14,2%) | NA [NA; NA] | 1,501 [0,800; 2,814] p=0,2048 | 1,401 [0,828; 2,370] p=0,2083 | 5,7% [-3,0%; 14,4%] p=0,1991 | 1,345 [0,756; 2,394] p=0,3132 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 32/145 (22,1%) | NA [NA; NA] | 22/167 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,866 [1,028; 3,387] p=0,0386 | 1,675 [1,021; 2,749] p=0,0411 | 8,9% [0,4%; 17,4%] p=0,0397 | 1,604 [0,931; 2,766] p=0,0888 |
| ≥90 ml/min | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 7/60 (11,7%) | NA [NA; NA] | 1,143 [0,387; 3,377] p=0,8098 | 1,124 [0,435; 2,906] p=0,8092 | 1,4% [-10,3%; 13,2%] p=0,8089 | 1,011 [0,364; 2,810] p=0,9832 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 66/332 (19,9%) | NA [NA; NA] | 43/336 (12,8%) | NA [NA; NA] | 1,691 [1,113; 2,569] p=0,0133 | 1,553 [1,091; 2,211] p=0,0144 | 7,1% [1,5%; 12,7%] p=0,0129 | 1,476 [1,004; 2,170] p=0,0479 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [34,990; NA] | 5/29 (17,2%) | NA [NA; NA] | 1,152 [0,310; 4,280] p=0,8339 | 1,123 [0,384; 3,284] p=0,8328 | 2,1% [-17,4%; 21,7%] p=0,8322 | 1,199 [0,366; 3,930] p=0,7642 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 65/301 (21,6%) | NA [NA; NA] | 41/304 (13,5%) | NA [NA; NA] | 1,767 [1,151; 2,712] p=0,0088 | 1,601 [1,121; 2,288] p=0,0097 | 8,1% [2,1%; 14,1%] p=0,0084 | 1,576 [1,065; 2,332] p=0,0230 |
| Nicht EMA-Population | 7/63 (11,1%) | NA [NA; NA] | 7/61 (11,5%) | NA [NA; NA] | 0,964 [0,317; 2,933] p=0,9491 | 0,968 [0,361; 2,597] p=0,9489 | -0,4% [-11,5%; 10,8%] p=0,9489 | 0,812 [0,282; 2,337] p=0,6991 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 328/364 (90,1%) | 4,205 [3,318; 5,092] | 284/365 (77,8%) | 5,388 [4,665; 6,899] | 2,602 [1,702; 3,978] p<0,0001 | 1,158 [1,086; 1,235] p<0,0001 | 12,3% [7,0%; 17,5%] p<0,0001 | 1,148 [0,976; 1,351] p=0,0967 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 169/188 (89,9%) | 4,567 [3,253; 5,749] | 148/193 (76,7%) | 6,144 [5,060; 8,608] | 2,704 [1,514; 4,830] p=0,0006 | 1,172 [1,070; 1,284] p=0,0007 | 13,2% [5,9%; 20,6%] p=0,0004 | 1,256 [1,007; 1,566] p=0,0433 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 159/176 (90,3%) | 3,713 [2,760; 5,158] | 136/172 (79,1%) | 4,665 [2,760; 6,932] | 2,476 [1,331; 4,605] p=0,0035 | 1,143 [1,043; 1,251] p=0,0040 | 11,3% [3,8%; 18,8%] p=0,0032 | 1,091 [0,867; 1,372] p=0,4580 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 188/207 (90,8%) | 4,468 [3,318; 5,552] | 163/206 (79,1%) | 5,388 [4,534; 6,932] | 2,610 [1,463; 4,658] p=0,0009 | 1,148 [1,057; 1,246] p=0,0010 | 11,7% [4,9%; 18,5%] p=0,0008 | 1,160 [0,941; 1,432] p=0,1652 |
| Alter ≥75 Jahre | 140/157 (89,2%) | 3,581 [2,793; 5,421] | 121/159 (76,1%) | 5,618 [3,483; 9,396] | 2,586 [1,389; 4,815] p=0,0022 | 1,172 [1,057; 1,299] p=0,0025 | 13,1% [4,9%; 21,3%] p=0,0018 | 1,174 [0,920; 1,498] p=0,1982 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 301/334 (90,1%) | 4,172 [3,187; 4,797] | 262/335 (78,2%) | 5,257 [4,402; 6,768] | 2,541 [1,631; 3,959] p<0,0001 | 1,152 [1,078; 1,232] p<0,0001 | 11,9% [6,5%; 17,4%] p<0,0001 | 1,192 [1,010; 1,407] p=0,0379 |
| andere | 27/30 (90,0%) | 8,148 [3,384; 12,846] | 22/30 (73,3%) | 7,852 [4,140; 14,719] | 3,273 [0,774; 13,832] p=0,0981 | 1,227 [0,959; 1,570] p=0,1035 | 16,7% [-2,5%; 35,8%] p=0,0876 | 1,059 [0,602; 1,863] p=0,8430 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 84/99 (84,8%) | 5,257 [3,713; 7,228] | 73/99 (73,7%) | 7,392 [4,895; 10,382] | 1,995 [0,982; 4,051] p=0,0543 | 1,151 [0,996; 1,329] p=0,0562 | 11,1% [-0,1%; 22,3%] p=0,0515 | 1,144 [0,835; 1,568] p=0,4017 |
| andere | 244/265 (92,1%) | 3,713 [3,023; 4,764] | 211/266 (79,3%) | 5,125 [3,811; 6,505] | 3,029 [1,773; 5,174] p<0,0001 | 1,161 [1,081; 1,246] p<0,0001 | 12,8% [6,9%; 18,6%] p<0,0001 | 1,189 [0,989; 1,430] p=0,0653 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 6/7 (85,7%) | 5,552 [0,263; 22,111] | 4/4 (100,0%) | 11,828 [4,895; 34,957] | NA [NA; NA] NA | 0,857 [0,633; 1,160] p=0,3178 | -14,3% [-40,2%; 11,6%] p=0,2801 | 1,906 [0,467; 7,790] p=0,3690 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 132/151 (87,4%) | 4,107 [2,957; 5,520] | 99/134 (73,9%) | 7,392 [4,337; 10,382] | 2,456 [1,326; 4,549] p=0,0037 | 1,183 [1,052; 1,331] p=0,0050 | 13,5% [4,4%; 22,7%] p=0,0036 | 1,282 [0,988; 1,665] p=0,0615 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 135/145 (93,1%) | 4,205 [2,760; 5,552] | 133/167 (79,6%) | 5,125 [3,187; 6,604] | 3,451 [1,639; 7,267] p=0,0007 | 1,169 [1,070; 1,277] p=0,0005 | 13,5% [6,1%; 20,8%] p=0,0003 | 1,083 [0,852; 1,378] p=0,5139 |
| ≥90 ml/min | 55/61 (90,2%) | 4,501 [3,121; 6,899] | 48/60 (80,0%) | 5,125 [3,187; 8,608] | 2,292 [0,799; 6,573] p=0,1177 | 1,127 [0,969; 1,311] p=0,1212 | 10,2% [-2,4%; 22,7%] p=0,1133 | 1,170 [0,794; 1,725] p=0,4275 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 297/332 (89,5%) | 4,304 [3,384; 5,257] | 261/336 (77,7%) | 5,848 [4,928; 8,214] | 2,438 [1,579; 3,765] p<0,0001 | 1,152 [1,076; 1,233] p<0,0001 | 11,8% [6,2%; 17,3%] p<0,0001 | 1,196 [1,012; 1,412] p=0,0352 |
| beeinträchtigt | 30/31 (96,8%) | 2,267 [1,446; 5,257] | 23/29 (79,3%) | 2,563 [1,511; 5,191] | 7,826 [0,880; 69,620] p=0,0368 | 1,220 [1,002; 1,485] p=0,0474 | 17,5% [1,5%; 33,5%] p=0,0324 | 0,972 [0,558; 1,693] p=0,9189 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 273/301 (90,7%) | 4,172 [3,187; 4,764] | 237/304 (78,0%) | 5,487 [4,435; 7,556] | 2,756 [1,716; 4,428] p<0,0001 | 1,163 [1,085; 1,248] p<0,0001 | 12,7% [7,0%; 18,4%] p<0,0001 | 1,225 [1,029; 1,458] p=0,0225 |
| Nicht EMA-Population | 55/63 (87,3%) | 5,158 [3,023; 8,903] | 47/61 (77,0%) | 5,191 [3,187; 8,246] | 2,048 [0,790; 5,305] p=0,1368 | 1,133 [0,960; 1,338] p=0,1407 | 10,3% [-3,1%; 23,6%] p=0,1331 | 0,954 [0,642; 1,416] p=0,8152 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 60/364 (16,5%) | NA [NA; NA] | 68/365 (18,6%) | NA [NA; NA] | 0,857 [0,585; 1,255] p=0,4284 | 0,880 [0,642; 1,207] p=0,4284 | -2,2% [-7,8%; 3,3%] p=0,4278 | 0,683 [0,480; 0,972] p=0,0341 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 24/188 (12,8%) | NA [NA; NA] | 26/193 (13,5%) | NA [NA; NA] | 0,940 [0,518; 1,704] p=0,8386 | 0,948 [0,565; 1,589] p=0,8385 | -0,7% [-7,5%; 6,1%] p=0,8384 | 0,776 [0,444; 1,356] p=0,3731 |
| weiblich | 36/176 (20,5%) | NA [NA; NA] | 42/172 (24,4%) | NA [57,166; NA] | 0,796 [0,480; 1,319] p=0,3760 | 0,838 [0,566; 1,240] p=0,3763 | -4,0% [-12,7%; 4,8%] p=0,3751 | 0,633 [0,403; 0,993] p=0,0467 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 41/207 (19,8%) | NA [NA; NA] | 38/206 (18,4%) | NA [NA; NA] | 1,092 [0,668; 1,784] p=0,7256 | 1,074 [0,722; 1,597] p=0,7254 | 1,4% [-6,2%; 8,9%] p=0,7252 | 0,870 [0,558; 1,356] p=0,5376 |
| Alter ≥75 Jahre | 19/157 (12,1%) | NA [NA; NA] | 30/159 (18,9%) | NA [59,532; NA] | 0,592 [0,318; 1,104] p=0,0972 | 0,641 [0,377; 1,090] p=0,1009 | -6,8% [-14,7%; 1,2%] p=0,0948 | 0,475 [0,265; 0,850] p=0,0123 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 56/334 (16,8%) | NA [NA; NA] | 66/335 (19,7%) | NA [NA; NA] | 0,821 [0,554; 1,217] p=0,3260 | 0,851 [0,617; 1,175] p=0,3265 | -2,9% [-8,8%; 2,9%] p=0,3252 | 0,660 [0,460; 0,945] p=0,0234 |
| andere | 4/30 (13,3%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 2,154 [0,363; 12,764] p=0,3934 | 2,000 [0,396; 10,108] p=0,4017 | 6,7% [-8,4%; 21,8%] p=0,3865 | 1,739 [0,318; 9,523] p=0,5236 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 14/99 (14,1%) | NA [NA; NA] | 17/99 (17,2%) | NA [57,166; NA] | 0,794 [0,368; 1,715] p=0,5584 | 0,824 [0,430; 1,578] p=0,5584 | -3,0% [-13,1%; 7,1%] p=0,5571 | 0,624 [0,305; 1,279] p=0,1981 |
| andere | 46/265 (17,4%) | NA [NA; NA] | 51/266 (19,2%) | NA [NA; NA] | 0,885 [0,570; 1,376] p=0,5888 | 0,905 [0,631; 1,298] p=0,5887 | -1,8% [-8,4%; 4,8%] p=0,5883 | 0,720 [0,482; 1,076] p=0,1089 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [1,314; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 28,6% [-4,9%; 62,0%] p=0,0943 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 31/151 (20,5%) | NA [NA; NA] | 24/134 (17,9%) | NA [NA; NA] | 1,184 [0,655; 2,141] p=0,5767 | 1,146 [0,710; 1,851] p=0,5769 | 2,6% [-6,5%; 11,8%] p=0,5746 | 0,917 [0,536; 1,569] p=0,7525 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 20/145 (13,8%) | NA [NA; NA] | 35/167 (21,0%) | NA [59,532; NA] | 0,603 [0,331; 1,101] p=0,0982 | 0,658 [0,398; 1,088] p=0,1026 | -7,2% [-15,5%; 1,2%] p=0,0923 | 0,505 [0,290; 0,879] p=0,0157 |
| ≥90 ml/min | 7/61 (11,5%) | NA [NA; NA] | 9/60 (15,0%) | NA [NA; NA] | 0,735 [0,255; 2,119] p=0,5688 | 0,765 [0,305; 1,922] p=0,5688 | -3,5% [-15,6%; 8,5%] p=0,5670 | 0,593 [0,219; 1,603] p=0,3030 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 54/332 (16,3%) | NA [NA; NA] | 57/336 (17,0%) | NA [NA; NA] | 0,951 [0,633; 1,429] p=0,8083 | 0,959 [0,683; 1,347] p=0,8082 | -0,7% [-6,3%; 4,9%] p=0,8082 | 0,756 [0,519; 1,100] p=0,1442 |
| beeinträchtigt | 6/31 (19,4%) | NA [51,647; NA] | 11/29 (37,9%) | 52,731 [10,645; NA] | 0,393 [0,123; 1,259] p=0,1136 | 0,510 [0,217; 1,201] p=0,1235 | -18,6% [-41,1%; 3,9%] p=0,1053 | 0,394 [0,145; 1,071] p=0,0679 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 48/301 (15,9%) | NA [NA; NA] | 60/304 (19,7%) | NA [59,532; NA] | 0,772 [0,508; 1,172] p=0,2239 | 0,808 [0,573; 1,140] p=0,2250 | -3,8% [-9,9%; 2,3%] p=0,2228 | 0,646 [0,440; 0,948] p=0,0255 |
| Nicht EMA-Population | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 1,559 [0,589; 4,127] p=0,3711 | 1,452 [0,638; 3,306] p=0,3738 | 5,9% [-6,9%; 18,8%] p=0,3665 | 1,038 [0,421; 2,558] p=0,9355 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 95/364 (26,1%) | NA [NA; NA] | 75/365 (20,5%) | NA [59,532; NA] | 1,369 [0,968; 1,936] p=0,0747 | 1,271 [0,975; 1,655] p=0,0759 | 5,6% [-0,5%; 11,7%] p=0,0742 | 0,978 [0,720; 1,328] p=0,8868 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 40/188 (21,3%) | NA [NA; NA] | 33/193 (17,1%) | NA [NA; NA] | 1,310 [0,785; 2,187] p=0,3008 | 1,244 [0,822; 1,884] p=0,3017 | 4,2% [-3,7%; 12,1%] p=0,3000 | 0,981 [0,617; 1,558] p=0,9343 |
| weiblich | 55/176 (31,3%) | NA [59,039; NA] | 42/172 (24,4%) | 59,532 [44,583; NA] | 1,407 [0,878; 2,255] p=0,1559 | 1,280 [0,909; 1,802] p=0,1578 | 6,8% [-2,6%; 16,2%] p=0,1537 | 0,939 [0,626; 1,410] p=0,7627 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 57/207 (27,5%) | NA [NA; NA] | 50/206 (24,3%) | NA [NA; NA] | 1,186 [0,763; 1,843] p=0,4496 | 1,134 [0,818; 1,574] p=0,4496 | 3,3% [-5,2%; 11,7%] p=0,4486 | 0,847 [0,578; 1,241] p=0,3946 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | 38/157 (24,2%) | NA [NA; NA] | 25/159 (15,7%) | NA [59,532; NA] | 1,712 [0,976; 3,002] p=0,0596 | 1,539 [0,978; 2,424] p=0,0626 | 8,5% [-0,3%; 17,2%] p=0,0580 | 1,219 [0,733; 2,026] p=0,4455 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 88/334 (26,3%) | NA [NA; NA] | 68/335 (20,3%) | NA [NA; NA] | 1,405 [0,979; 2,015] p=0,0645 | 1,298 [0,983; 1,714] p=0,0657 | 6,0% [-0,3%; 12,4%] p=0,0637 | 0,989 [0,719; 1,360] p=0,9443 |
| andere | 7/30 (23,3%) | NA [36,468; NA] | 7/30 (23,3%) | NA [30,522; NA] | 1,000 [0,302; 3,308] p=1,0000 | 1,000 [0,400; 2,503] p=1,0000 | 0,0% [-21,4%; 21,4%] p=1,0000 | 0,793 [0,277; 2,271] p=0,6654 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 22/99 (22,2%) | NA [NA; NA] | 17/99 (17,2%) | NA [NA; NA] | 1,378 [0,681; 2,790] p=0,3728 | 1,294 [0,733; 2,284] p=0,3739 | 5,1% [-6,0%; 16,1%] p=0,3706 | 0,905 [0,476; 1,721] p=0,7608 |
| andere | 73/265 (27,5%) | NA [NA; NA] | 58/266 (21,8%) | NA [59,532; NA] | 1,364 [0,917; 2,027] p=0,1252 | 1,263 [0,936; 1,705] p=0,1265 | 5,7% [-1,6%; 13,1%] p=0,1240 | 0,992 [0,702; 1,403] p=0,9652 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | 45,536 [13,996; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [32,493; NA] | 1,200 [0,073; 19,631] p=0,9029 | 1,143 [0,145; 8,987] p=0,8990 | 3,6% [-50,5%; 57,6%] p=0,8969 | 0,894 [0,056; 14,358] p=0,9371 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 40/151 (26,5%) | NA [NA; NA] | 22/134 (16,4%) | NA [NA; NA] | 1,835 [1,024; 3,286] p=0,0400 | 1,613 [1,013; 2,570] p=0,0439 | 10,1% [0,6%; 19,5%] p=0,0363 | 1,279 [0,758; 2,157] p=0,3559 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 44/145 (30,3%) | NA [59,039; NA] | 41/167 (24,6%) | NA [59,532; NA] | 1,339 [0,812; 2,206] p=0,2524 | 1,236 [0,860; 1,776] p=0,2521 | 5,8% [-4,1%; 15,7%] p=0,2528 | 0,915 [0,596; 1,405] p=0,6863 |
| ≥90 ml/min | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 11/60 (18,3%) | NA [NA; NA] | 0,771 [0,294; 2,021] p=0,5977 | 0,805 [0,360; 1,801] p=0,5972 | -3,6% [-16,8%; 9,7%] p=0,5960 | 0,616 [0,254; 1,495] p=0,2838 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 88/332 (26,5%) | NA [NA; NA] | 65/336 (19,3%) | NA [NA; NA] | 1,504 [1,045; 2,164] p=0,0278 | 1,370 [1,033; 1,817] p=0,0288 | 7,2% [0,8%; 13,5%] p=0,0272 | 1,045 [0,757; 1,443] p=0,7900 |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 7/31 (22,6%) | NA [23,885; NA] | 10/29 (34,5%) | 46,193 [10,645; NA] | 0,554 [0,178; 1,729] p=0,3107 | 0,655 [0,288; 1,491] p=0,3130 | -11,9% [-34,6%; 10,8%] p=0,3044 | 0,488 [0,184; 1,294] p=0,1493 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 75/301 (24,9%) | NA [NA; NA] | 59/304 (19,4%) | NA [59,532; NA] | 1,378 [0,937; 2,027] p=0,1031 | 1,284 [0,950; 1,736] p=0,1044 | 5,5% [-1,1%; 12,1%] p=0,1022 | 1,025 [0,727; 1,444] p=0,8893 |
| Nicht EMA-Population | 20/63 (31,7%) | NA [51,647; NA] | 16/61 (26,2%) | NA [26,513; NA] | 1,308 [0,600; 2,851] p=0,5004 | 1,210 [0,695; 2,109] p=0,5004 | 5,5% [-10,4%; 21,5%] p=0,4975 | 0,739 [0,380; 1,435] p=0,3715 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 74/364 (20,3%) | NA [NA; NA] | 46/365 (12,6%) | NA [NA; NA] | 1,774 [1,187; 2,650] p=0,0049 | 1,613 [1,151; 2,261] p=0,0055 | 7,7% [2,4%; 13,1%] p=0,0046 | 1,500 [1,037; 2,172] p=0,0315 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 49/188 (26,1%) | NA [62,127; NA] | 33/193 (17,1%) | NA [NA; NA] | 1,709 [1,040; 2,808] p=0,0335 | 1,524 [1,029; 2,258] p=0,0355 | 9,0% [0,7%; 17,2%] p=0,0326 | 1,513 [0,973; 2,352] p=0,0660 |
| weiblich | 25/176 (14,2%) | NA [NA; NA] | 13/172 (7,6%) | NA [NA; NA] | 2,025 [0,999; 4,103] p=0,0472 | 1,879 [0,995; 3,551] p=0,0520 | 6,6% [0,1%; 13,1%] p=0,0449 | 1,675 [0,857; 3,274] p=0,1316 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 39/207 (18,8%) | NA [NA; NA] | 25/206 (12,1%) | NA [NA; NA] | 1,681 [0,975; 2,897] p=0,0601 | 1,552 [0,976; 2,468] p=0,0630 | 6,7% [-0,2%; 13,7%] p=0,0585 | 1,441 [0,872; 2,382] p=0,1537 |
| Alter ≥75 Jahre | 35/157 (22,3%) | NA [62,127; NA] | 21/159 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,885 [1,042; 3,412] p=0,0347 | 1,688 [1,030; 2,766] p=0,0378 | 9,1% [0,7%; 17,5%] p=0,0334 | 1,594 [0,928; 2,737] p=0,0915 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

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

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 69/334 (20,7%) | NA [NA; NA] | 45/335 (13,4%) | NA [NA; NA] | 1,678 [1,113; 2,531] p=0,0130 | 1,538 [1,091; 2,169] p=0,0141 | 7,2% [1,6%; 12,9%] p=0,0125 | 1,440 [0,989; 2,096] p=0,0572 |
| andere | 5/30 (16,7%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 5,800 [0,635;53,012] p=0,0878 | 5,000 [0,621;40,285] p=0,1306 | 13,3% [-1,5%; 28,1%] p=0,0775 | 4,725 [0,552;40,457] p=0,1564 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 25/99 (25,3%) | NA [NA; NA] | 12/99 (12,1%) | NA [NA; NA] | 2,449 [1,151; 5,211] p=0,0181 | 2,083 [1,110; 3,909] p=0,0223 | 13,1% [2,4%; 23,8%] p=0,0162 | 2,034 [1,022; 4,049] p=0,0432 |
| andere | 49/265 (18,5%) | NA [NA; NA] | 34/266 (12,8%) | NA [NA; NA] | 1,548 [0,963; 2,489] p=0,0704 | 1,447 [0,967; 2,165] p=0,0726 | 5,7% [-0,5%; 11,9%] p=0,0693 | 1,337 [0,863; 2,072] p=0,1929 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 31/151 (20,5%) | NA [NA; NA] | 14/134 (10,4%) | NA [NA; NA] | 2,214 [1,122; 4,371] p=0,0200 | 1,965 [1,093; 3,533] p=0,0240 | 10,1% [1,8%; 18,3%] p=0,0168 | 1,806 [0,961; 3,396] p=0,0663 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 31/145 (21,4%) | NA [NA; NA] | 22/167 (13,2%) | NA [NA; NA] | 1,792 [0,985; 3,262] p=0,0546 | 1,623 [0,985; 2,673] p=0,0572 | 8,2% [-0,2%; 16,6%] p=0,0560 | 1,472 [0,852; 2,542] p=0,1659 |
| ≥90 ml/min | 12/61 (19,7%) | NA [NA; NA] | 10/60 (16,7%) | NA [NA; NA] | 1,224 [0,485; 3,094] p=0,6695 | 1,180 [0,552; 2,523] p=0,6689 | 3,0% [-10,7%; 16,7%] p=0,6678 | 1,152 [0,498; 2,666] p=0,7416 |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 70/332 (21,1%) | NA [NA; NA] | 39/336 (11,6%) | NA [NA; NA] | 2,035 [1,330; 3,113] p=0,0009 | 1,816 [1,266; 2,606] p=0,0012 | 9,5% [3,9%; 15,0%] p=0,0008 | 1,689 [1,141; 2,499] p=0,0088 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 7/29 (24,1%) | NA [37,651; NA] | 0,337 [0,078; 1,455] p=0,1364 | 0,401 [0,114; 1,405] p=0,1532 | -14,5% [-33,2%; 4,3%] p=0,1303 | 0,386 [0,100; 1,492] p=0,1675 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 64/301 (21,3%) | NA [NA; NA] | 42/304 (13,8%) | NA [NA; NA] | 1,685 [1,099; 2,582] p=0,0161 | 1,539 [1,079; 2,195] p=0,0173 | 7,4% [1,4%; 13,5%] p=0,0156 | 1,453 [0,984; 2,144] p=0,0602 |
| Nicht EMA-Population | 10/63 (15,9%) | NA [NA; NA] | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 2,689 [0,795; 9,092] p=0,1027 | 2,421 [0,802; 7,307] p=0,1168 | 9,3% [-1,6%; 20,3%] p=0,0956 | 2,171 [0,681; 6,924] p=0,1901 |

Anhang 4-J Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 12/364 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0/365 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,3% [1,5%; 5,1%] p=0,0004 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0/335 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,6% [1,6%; 5,6%] p=0,0004 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 1/99 (1,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,0% [-1,0%; 3,0%] p=0,3148 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 11/265 (4,2%) | NA [NA; NA] | 0/266 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 4,2% [1,7%; 6,6%] p=0,0007 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥ 90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 11/332 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0/336 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,3% [1,4%; 5,2%] p=0,0007 | NA [NA; NA] NA |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 11/301 (3,7%) | NA [NA; NA] | 0/304 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,7% [-1,5%; 5,8%] p=0,0007 | NA [NA; NA] NA |
| Nicht EMA-Population | 1/63 (1,6%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,6% [-1,5%; 4,7%] p=0,3134 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 18/364 (4,9%) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,948 [0,490; 1,834] p=0,8749 | 0,951 [0,507; 1,783] p=0,8748 | -0,3% [-3,5%; 2,9%] p=0,8749 | 0,775 [0,405; 1,482] p=0,4404 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 14/188 (7,4%) | NA [NA; NA] | 10/193 (5,2%) | NA [NA; NA] | 1,472 [0,637; 3,403] p=0,3635 | 1,437 [0,655; 3,155] p=0,3659 | 2,3% [-2,6%; 7,2%] p=0,3634 | 1,161 [0,514; 2,623] p=0,7196 |
| weiblich | 4/176 (2,3%) | NA [NA; NA] | 9/172 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,421 [0,127; 1,394] p=0,1460 | 0,434 [0,136; 1,384] p=0,1584 | -3,0% [-7,0%; 1,0%] p=0,1460 | 0,339 [0,104; 1,106] p=0,0730 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 7/207 (3,4%) | NA [NA; NA] | 10/206 (4,9%) | NA [NA; NA] | 0,686 [0,256; 1,838] p=0,4518 | 0,697 [0,270; 1,795] p=0,4540 | -1,5% [-5,3%; 2,4%] p=0,4512 | 0,543 [0,205; 1,435] p=0,2181 |
| Alter ≥75 Jahre | 11/157 (7,0%) | NA [NA; NA] | 9/159 (5,7%) | NA [NA; NA] | 1,256 [0,505; 3,119] p=0,6237 | 1,238 [0,528; 2,904] p=0,6240 | 1,3% [-4,0%; 6,7%] p=0,6233 | 0,997 [0,412; 2,413] p=0,9940 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | NA [NA; NA] | 19/335 (5,7%) | NA [NA; NA] | 0,837 [0,423; 1,657] p=0,6090 | 0,845 [0,442; 1,614] p=0,6093 | -0,9% [-4,3%; 2,5%] p=0,6087 | 0,677 [0,347; 1,321] p=0,2525 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 5/99 (5,1%) | NA [NA; NA] | 5/99 (5,1%) | NA [NA; NA] | 1,000 [0,280; 3,568] p=1,0000 | 1,000 [0,299; 3,346] p=1,0000 | 0,0% [-6,1%; 6,1%] p=1,0000 | 0,847 [0,244; 2,945] p=0,7939 |
| andere | 13/265 (4,9%) | NA [NA; NA] | 14/266 (5,3%) | NA [NA; NA] | 0,929 [0,428; 2,015] p=0,8514 | 0,932 [0,447; 1,945] p=0,8513 | -0,4% [-4,1%; 3,4%] p=0,8513 | 0,728 [0,341; 1,554] p=0,4115 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [1,676; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [3,778; NA] | 0,500 [0,023; 11,088] p=0,6726 | 0,571 [0,048; 6,856] p=0,6589 | -10,7% [-60,4%; 39,0%] p=0,6728 | 0,730 [0,046; 11,709] p=0,8243 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 5/151 (3,3%) | NA [NA; NA] | 7/134 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,621 [0,192; 2,006] p=0,4231 | 0,634 [0,206; 1,950] p=0,4265 | -1,9% [-6,6%; 2,8%] p=0,4277 | 0,492 [0,156; 1,556] p=0,2276 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 9/145 (6,2%) | NA [NA; NA] | 8/167 (4,8%) | NA [NA; NA] | 1,315 [0,494; 3,503] p=0,5831 | 1,296 [0,513; 3,271] p=0,5835 | 1,4% [-3,7%; 6,5%] p=0,5855 | 1,051 [0,403; 2,741] p=0,9188 |
| ≥ 90 ml/min | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,983 [0,190; 5,074] p=0,9835 | 0,984 [0,207; 4,681] p=0,9834 | -0,1% [-7,8%; 7,7%] p=0,9834 | 0,595 [0,117; 3,031] p=0,5317 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 18/332 (5,4%) | NA [NA; NA] | 18/336 (5,4%) | NA [NA; NA] | 1,013 [0,517; 1,982] p=0,9706 | 1,012 [0,536; 1,911] p=0,9705 | 0,1% [-3,4%; 3,5%] p=0,9705 | 0,792 [0,410; 1,528] p=0,4859 |
| beeinträchtigt | 0/31 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -3,4% [-10,1%; 3,2%] p=0,3088 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 16/301 (5,3%) | NA [NA; NA] | 17/304 (5,6%) | NA [NA; NA] | 0,948 [0,470; 1,913] p=0,8811 | 0,951 [0,489; 1,846] p=0,8810 | -0,3% [-3,9%; 3,3%] p=0,8810 | 0,771 [0,388; 1,532] p=0,4581 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,967 [0,132; 7,092] p=0,9739 | 0,968 [0,141; 6,658] p=0,9738 | -0,1% [-6,3%; 6,1%] p=0,9738 | 0,659 [0,091; 4,759] p=0,6796 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 241/364 (66,2%) | 7,721 [2,563; 13,832] | 199/365 (54,5%) | 14,062 [10,513; 25,068] | 1,663 [1,228; 2,254] p=0,0010 | 1,216 [1,081; 1,368] p=0,0011 | 11,8% [4,8%; 18,7%] p=0,0009 | 1,357 [1,123; 1,641] p=0,0016 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 124/188 (66,0%) | 3,713 [1,610; 12,222] | 105/193 (54,4%) | 15,310 [6,341; 28,517] | 1,624 [1,074; 2,456] p=0,0215 | 1,212 [1,028; 1,430] p=0,0222 | 11,6% [1,8%; 21,3%] p=0,0203 | 1,345 [1,036; 1,745] p=0,0258 |
| weiblich | 117/176 (66,5%) | 11,795 [1,807; 19,811] | 94/172 (54,7%) | 13,733 [9,988; 26,710] | 1,646 [1,067; 2,539] p=0,0242 | 1,216 [1,024; 1,444] p=0,0255 | 11,8% [1,6%; 22,0%] p=0,0230 | 1,290 [0,982; 1,694] p=0,0673 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 123/207 (59,4%) | 17,971 [8,772; 35,811] | 102/206 (49,5%) | 20,862 [13,372; 48,559] | 1,493 [1,012; 2,204] p=0,0435 | 1,200 [1,004; 1,434] p=0,0446 | 9,9% [0,3%; 19,5%] p=0,0422 | 1,212 [0,931; 1,577] p=0,1528 |
| Alter ≥75 Jahre | 118/157 (75,2%) | 1,807 [0,953; 3,910] | 97/159 (61,0%) | 9,265 [5,487; 15,310] | 1,934 [1,194; 3,133] p=0,0071 | 1,232 [1,057; 1,436] p=0,0077 | 14,2% [4,0%; 24,3%] p=0,0063 | 1,503 [1,148; 1,967] p=0,0030 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | 8,772 [3,253; 15,606] | 182/335 (54,3%) | 13,864 [9,528; 26,710] | 1,601 [1,172; 2,186] p=0,0030 | 1,207 [1,065; 1,368] p=0,0032 | 11,2% [3,9%; 18,6%] p=0,0028 | 1,300 [1,068; 1,584] p=0,0090 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 22/30 (73,3%) | 1,084 [0,493; 14,719] | 17/30 (56,7%) | 16,526 [2,070; 47,376] | 2,103 [0,711; 6,221] p=0,1796 | 1,294 [0,885; 1,893] p=0,1837 | 16,7% [-7,1%; 40,4%] p=0,1693 | 1,558 [0,825; 2,941] p=0,1718 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 62/99 (62,6%) | 7,721 [1,577; 20,501] | 49/99 (49,5%) | 17,248 [4,402; NA] | 1,710 [0,970; 3,013] p=0,0633 | 1,265 [0,985; 1,625] p=0,0656 | 13,1% [-0,6%; 26,8%] p=0,0604 | 1,333 [0,915; 1,942] p=0,1344 |
| andere | 179/265 (67,5%) | 7,392 [1,873; 14,719] | 150/266 (56,4%) | 13,602 [9,528; 25,692] | 1,610 [1,130; 2,292] p=0,0082 | 1,198 [1,047; 1,370] p=0,0086 | 11,2% [3,0%; 19,4%] p=0,0077 | 1,323 [1,065; 1,645] p=0,0116 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 7/7 (100,0%) | 0,690 [0,033; 1,610] | 4/4 (100,0%) | 3,285 [0,690; 47,376] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 4,463 [0,882; 22,598] p=0,0707 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 110/151 (72,8%) | 1,708 [0,920; 7,392] | 80/134 (59,7%) | 9,988 [4,632; 15,704] | 1,811 [1,101; 2,979] p=0,0190 | 1,220 [1,030; 1,446] p=0,0216 | 13,1% [2,2%; 24,1%] p=0,0183 | 1,385 [1,037; 1,848] p=0,0273 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 89/145 (61,4%) | 17,971 [6,177; 31,047] | 84/167 (50,3%) | 21,979 [11,368; 48,559] | 1,570 [1,000; 2,466] p=0,0499 | 1,220 [1,001; 1,488] p=0,0493 | 11,1% [0,1%; 22,0%] p=0,0477 | 1,232 [0,914; 1,662] p=0,1715 |
| ≥ 90 ml/min | 35/61 (57,4%) | 11,400 [1,643; NA] | 31/60 (51,7%) | 16,263 [9,528; 45,142] | 1,259 [0,615; 2,579] p=0,5299 | 1,111 [0,801; 1,539] p=0,5293 | 5,7% [-12,0%; 23,4%] p=0,5276 | 1,192 [0,733; 1,939] p=0,4790 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 219/332 (66,0%) | 8,246 [3,023; 14,916] | 178/336 (53,0%) | 15,869 [11,992; 27,795] | 1,720 [1,259; 2,351] p=0,0006 | 1,245 [1,097; 1,414] p=0,0007 | 13,0% [5,6%; 20,4%] p=0,0006 | 1,344 [1,102; 1,639] p=0,0035 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 21/31 (67,7%) | 0,920 [0,657; 41,133] | 21/29 (72,4%) | 3,417 [1,577; 12,879] | 0,800 [0,264; 2,425] p=0,6956 | 0,935 [0,672; 1,302] p=0,6928 | -4,7% [-27,8%; 18,5%] p=0,6923 | 1,066 [0,580; 1,960] p=0,8364 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 202/301 (67,1%) | 6,177 [1,807; 12,222] | 174/304 (57,2%) | 13,372 [8,312; 20,468] | 1,524 [1,095; 2,122] p=0,0124 | 1,172 [1,034; 1,329] p=0,0128 | 9,9% [2,2%; 17,6%] p=0,0118 | 1,300 [1,061; 1,593] p=0,0114 |
| Nicht EMA-Population | 39/63 (61,9%) | 17,971 [1,511; 46,850] | 25/61 (41,0%) | NA [9,528; NA] | 2,340 [1,139; 4,809] p=0,0203 | 1,510 [1,056; 2,161] p=0,0240 | 20,9% [3,7%; 38,1%] p=0,0172 | 1,525 [0,921; 2,526] p=0,1011 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 200/364 (54,9%) | 23,754 [11,860; 37,125] | 137/365 (37,5%) | NA [37,355; NA] | 2,064 [1,530; 2,785] p<0,0001 | 1,465 [1,248; 1,719] p<0,0001 | 17,5% [10,4%; 24,5%] p<0,0001 | 1,594 [1,280; 1,985] p<0,0001 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 100/188 (53,2%) | 31,047 [7,228; 56,246] | 78/193 (40,4%) | 47,376 [25,068; NA] | 1,675 [1,116; 2,514] p=0,0126 | 1,316 [1,059; 1,636] p=0,0133 | 12,8% [2,8%; 22,7%] p=0,0118 | 1,398 [1,039; 1,883] p=0,0271 |
| weiblich | 100/176 (56,8%) | 19,351 [11,400; 30,127] | 59/172 (34,3%) | NA [35,647; NA] | 2,520 [1,633; 3,888] p<0,0001 | 1,656 [1,298; 2,113] p<0,0001 | 22,5% [12,3%; 32,7%] p<0,0001 | 1,802 [1,305; 2,487] p=0,0003 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 102/207 (49,3%) | 42,710 [19,811; NA] | 70/206 (34,0%) | NA [47,376; NA] | 1,887 [1,269; 2,806] p=0,0016 | 1,450 [1,146; 1,835] p=0,0020 | 15,3% [5,9%; 24,7%] p=0,0014 | 1,473 [1,085; 1,999] p=0,0130 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | 98/157 (62,4%) | 7,425 [2,563; 20,501] | 67/159 (42,1%) | 35,647 [14,062; NA] | 2,281 [1,453; 3,581] p=0,0003 | 1,481 [1,190; 1,844] p=0,0004 | 20,3% [9,5%; 31,1%] p=0,0002 | 1,724 [1,263; 2,353] p=0,0006 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | 24,641 [12,945; 40,279] | 128/335 (38,2%) | NA [35,647; NA] | 1,936 [1,423; 2,635] p<0,0001 | 1,426 [1,206; 1,687] p<0,0001 | 16,3% [8,8%; 23,7%] p<0,0001 | 1,522 [1,213; 1,910] p=0,0003 |
| andere | 18/30 (60,0%) | 9,265 [0,953; NA] | 9/30 (30,0%) | 47,376 [20,862; NA] | 3,500 [1,201; 10,196] p=0,0206 | 2,000 [1,076; 3,717] p=0,0284 | 30,0% [6,0%; 54,0%] p=0,0143 | 2,295 [1,029; 5,119] p=0,0423 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 56/99 (56,6%) | 18,957 [2,760; 45,602] | 33/99 (33,3%) | NA [26,710; NA] | 2,605 [1,463; 4,637] p=0,0010 | 1,697 [1,223; 2,355] p=0,0016 | 23,2% [9,8%; 36,7%] p=0,0007 | 1,886 [1,224; 2,905] p=0,0040 |
| andere | 144/265 (54,3%) | 24,641 [11,400; 46,850] | 104/266 (39,1%) | NA [28,353; NA] | 1,854 [1,313; 2,618] p=0,0004 | 1,390 [1,154; 1,674] p=0,0005 | 15,2% [6,9%; 23,6%] p=0,0004 | 1,478 [1,148; 1,904] p=0,0024 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 2,793 [0,690; NA] | 4/4 (100,0%) | 3,762 [0,690; 47,376] | NA [NA; NA] NA | 0,571 [0,301; 1,085] p=0,0873 | -42,9% [-79,5%; -6,2%] p=0,0219 | 1,381 [0,285; 6,686] p=0,6883 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 93/151 (61,6%) | 12,945 [2,201; 25,823] | 44/134 (32,8%) | NA [35,647; NA] | 3,280 [2,015; 5,340] p<0,0001 | 1,876 [1,428; 2,464] p<0,0001 | 28,8% [17,6%; 39,9%] p<0,0001 | 2,217 [1,548; 3,175] <0,0001 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 75/145 (51,7%) | 30,620 [15,606; NA] | 67/167 (40,1%) | 48,559 [21,979; NA] | 1,599 [1,020; 2,506] p=0,0404 | 1,289 [1,011; 1,644] p=0,0405 | 11,6% [0,6%; 22,6%] p=0,0390 | 1,251 [0,898; 1,741] p=0,1854 |
| ≥90 ml/min | 28/61 (45,9%) | 59,828 [6,702; NA] | 22/60 (36,7%) | NA [15,869; NA] | 1,466 [0,708; 3,034] p=0,3043 | 1,252 [0,814; 1,924] p=0,3058 | 9,2% [-8,2%; 26,7%] p=0,3000 | 1,310 [0,747; 2,298] p=0,3464 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 182/332 (54,8%) | 24,641 [12,945; 39,491] | 124/336 (36,9%) | NA [40,411; NA] | 2,074 [1,522; 2,827] p<0,0001 | 1,485 [1,253; 1,762] p<0,0001 | 17,9% [10,5%; 25,3%] p<0,0001 | 1,577 [1,254; 1,982] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 17/31 (54,8%) | 13,832 [0,723; NA] | 13/29 (44,8%) | 24,739 [2,760; NA] | 1,495 [0,540; 4,136] p=0,4422 | 1,223 [0,731; 2,047] p=0,4429 | 10,0% [-15,2%; 35,2%] p=0,4360 | 1,438 [0,697; 2,967] p=0,3255 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 167/301 (55,5%) | 18,957 [10,579; 30,620] | 118/304 (38,8%) | 48,559 [28,517; NA] | 1,964 [1,421; 2,716] p<0,0001 | 1,429 [1,201; 1,700] p<0,0001 | 16,7% [8,8%; 24,5%] p<0,0001 | 1,568 [1,238; 1,985] p=0,0002 |
| Nicht EMA-Population | 33/63 (52,4%) | 46,850 [4,402; NA] | 19/61 (31,1%) | NA [27,630; NA] | 2,432 [1,168; 5,064] p=0,0170 | 1,682 [1,082; 2,614] p=0,0209 | 21,2% [4,3%; 38,2%] p=0,0141 | 1,685 [0,955; 2,972] p=0,0716 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 32/364 (8,8%) | NA [NA; NA] | 34/365 (9,3%) | NA [NA; NA] | 0,948 [0,567; 1,582] p=0,8368 | 0,954 [0,607; 1,499] p=0,8365 | -0,4% [-4,5%; 3,7%] p=0,8368 | 1,594 [1,280; 1,985] p<0,0001 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 19/188 (10,1%) | NA [NA; NA] | 21/193 (10,9%) | NA [NA; NA] | 0,921 [0,478; 1,774] p=0,8055 | 0,929 [0,516; 1,671] p=0,8053 | -0,8% [-6,9%; 5,4%] p=0,8052 | 0,789 [0,423; 1,472] p=0,4569 |
| weiblich | 13/176 (7,4%) | NA [NA; NA] | 13/172 (7,6%) | NA [NA; NA] | 0,975 [0,439; 2,169] p=0,9515 | 0,977 [0,467; 2,047] p=0,9514 | -0,2% [-5,7%; 5,4%] p=0,9514 | 0,780 [0,360; 1,691] p=0,5295 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 17/207 (8,2%) | NA [NA; NA] | 15/206 (7,3%) | NA [NA; NA] | 1,139 [0,553; 2,347] p=0,7238 | 1,128 [0,579; 2,197] p=0,7237 | 0,9% [-4,2%; 6,1%] p=0,7234 | 0,925 [0,461; 1,858] p=0,8267 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter \geq 75 Jahre | 15/157 (9,6%) | NA [NA; NA] | 19/159 (11,9%) | NA [NA; NA] | 0,778 [0,380; 1,593] p=0,4927 | 0,800 [0,422; 1,516] p=0,4933 | -2,4% [-9,2%; 4,4%] p=0,4914 | 0,670 [0,339; 1,323] p=0,2485 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | NA [NA; NA] | 32/335 (9,6%) | NA [NA; NA] | 0,900 [0,531; 1,525] p=0,6963 | 0,909 [0,563; 1,468] p=0,6962 | -0,9% [-5,2%; 3,5%] p=0,6960 | 0,744 [0,449; 1,233] p=0,2516 |
| andere | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 1,556 [0,241; 10,049] p=0,6432 | 1,500 [0,270; 8,344] p=0,6433 | 3,3% [-10,6%; 17,3%] p=0,6398 | 1,449 [0,242; 8,695] p=0,6847 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 7/99 (7,1%) | NA [NA; NA] | 9/99 (9,1%) | NA [NA; NA] | 0,761 [0,272; 2,130] p=0,6029 | 0,778 [0,302; 2,006] p=0,6032 | -2,0% [-9,6%; 5,6%] p=0,6018 | 0,677 [0,251; 1,826] p=0,4405 |
| andere | 25/265 (9,4%) | NA [NA; NA] | 25/266 (9,4%) | NA [NA; NA] | 1,004 [0,561; 1,798] p=0,9888 | 1,004 [0,592; 1,701] p=0,9888 | 0,0% [-4,9%; 5,0%] p=0,9888 | 0,820 [0,470; 1,432] p=0,4857 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [0,033; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [5,355; NA] | 0,500 [0,023; 11,088] p=0,6726 | 0,571 [0,048; 6,856] p=0,6589 | -10,7% [-60,4%; 39,0%] p=0,6728 | 0,676 [0,042; 10,916] p=0,7827 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 20/151 (13,2%) | NA [NA; NA] | 10/134 (7,5%) | NA [NA; NA] | 1,893 [0,852; 4,204] p=0,1130 | 1,775 [0,862; 3,656] p=0,1197 | 5,8% [-1,2%; 12,8%] p=0,1055 | 1,492 [0,696; 3,198] p=0,3043 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 9/145 (6,2%) | NA [NA; NA] | 18/167 (10,8%) | NA [NA; NA] | 0,548 [0,238; 1,260] p=0,1527 | 0,576 [0,267; 1,242] p=0,1593 | -4,6% [-10,7%; 1,6%] p=0,1436 | 0,448 [0,201; 1,000] p=0,0501 |
| \geq 90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 5/60 (8,3%) | NA [NA; NA] | 0,373 [0,069; 2,002] p=0,2357 | 0,393 [0,079; 1,950] p=0,2533 | -5,1% [-13,4%; 3,2%] p=0,2326 | 0,366 [0,071; 1,890] p=0,2300 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | 29/332 (8,7%) | NA [NA; NA] | 32/336 (9,5%) | NA [NA; NA] | 0,909 [0,537; 1,540] p=0,7236 | 0,917 [0,568; 1,481] p=0,7235 | -0,8% [-5,2%; 3,6%] p=0,7233 | 1,577 [1,254; 1,982] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 2/29 (6,9%) | NA [NA; NA] | 1,446 [0,224; 9,344] p=0,6993 | 1,403 [0,252; 7,805] p=0,6988 | 2,8% [-11,1%; 16,7%] p=0,6951 | 1,475 [0,246; 8,833] p=0,6703 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 26/301 (8,6%) | NA [NA; NA] | 30/304 (9,9%) | NA [NA; NA] | 0,864 [0,498; 1,498] p=0,6018 | 0,875 [0,531; 1,444] p=0,6019 | -1,2% [-5,8%; 3,4%] p=0,6014 | 0,733 [0,432; 1,242] p=0,2485 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 4/61 (6,6%) | NA [NA; NA] | 1,500 [0,402; 5,600] p=0,5458 | 1,452 [0,431; 4,896] p=0,5472 | 3,0% [-6,6%; 12,5%] p=0,5425 | 1,169 [0,327; 4,174] p=0,8103 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Anämie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 61/364 (16,8%) | NA [NA; NA] | 79/365 (21,6%) | NA [NA; NA] | 0,725 [0,498; 1,056] p=0,0940 | 0,776 [0,577; 1,045] p=0,0945 | -4,8% [-10,5%; 0,8%] p=0,0924 | 0,609 [0,434; 0,854] p=0,0041 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 34/188 (18,1%) | NA [NA; NA] | 39/193 (20,2%) | NA [NA; NA] | 0,872 [0,523; 1,454] p=0,5992 | 0,895 [0,592; 1,354] p=0,5991 | -2,1% [-10,0%; 5,8%] p=0,5984 | 0,717 [0,452; 1,139] p=0,1593 |
| weiblich | 27/176 (15,3%) | NA [NA; NA] | 40/172 (23,3%) | NA [NA; NA] | 0,598 [0,348; 1,028] p=0,0615 | 0,660 [0,425; 1,025] p=0,0642 | -7,9% [-16,2%; 0,3%] p=0,0603 | 0,542 [0,332; 0,886] p=0,0146 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 30/207 (14,5%) | NA [NA; NA] | 39/206 (18,9%) | NA [NA; NA] | 0,726 [0,431; 1,222] p=0,2271 | 0,766 [0,495; 1,183] p=0,2287 | -4,4% [-11,6%; 2,7%] p=0,2259 | 0,604 [0,374; 0,975] p=0,0389 |
| Alter ≥75 Jahre | 31/157 (19,7%) | NA [NA; NA] | 40/159 (25,2%) | NA [NA; NA] | 0,732 [0,430; 1,246] p=0,2499 | 0,785 [0,519; 1,187] p=0,2514 | -5,4% [-14,6%; 3,8%] p=0,2479 | 0,654 [0,408; 1,048] p=0,0772 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 54/334 (16,2%) | NA [NA; NA] | 68/335 (20,3%) | NA [NA; NA] | 0,757 [0,510; 1,124] p=0,1668 | 0,796 [0,576; 1,101] p=0,1680 | -4,1% [-10,0%; 1,7%] p=0,1658 | 0,646 [0,451; 0,925] p=0,0171 |
| andere | 7/30 (23,3%) | NA [32,460; NA] | 11/30 (36,7%) | NA [14,292; NA] | 0,526 [0,171; 1,620] p=0,2638 | 0,636 [0,286; 1,418] p=0,2688 | -13,3% [-36,3%; 9,6%] p=0,2547 | 0,476 [0,183; 1,236] p=0,1274 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 14/99 (14,1%) | NA [NA; NA] | 22/99 (22,2%) | NA [NA; NA] | 0,576 [0,276; 1,205] p=0,1415 | 0,636 [0,346; 1,171] p=0,1460 | -8,1% [-18,8%; 2,6%] p=0,1383 | 0,508 [0,258; 0,999] p=0,0497 |
| andere | 47/265 (17,7%) | NA [NA; NA] | 57/266 (21,4%) | NA [NA; NA] | 0,791 [0,514; 1,216] p=0,2841 | 0,828 [0,585; 1,171] p=0,2849 | -3,7% [-10,4%; 3,1%] p=0,2831 | 0,677 [0,459; 0,998] p=0,0490 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,099; NA] | 3/4 (75,0%) | 3,285 [1,610; NA] | 0,133 [0,008; 2,181] p=0,1561 | 0,381 [0,104; 1,399] p=0,1459 | -46,4% [-100%; 7,6%] p=0,0894 | 0,393 [0,065; 2,381] p=0,3098 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 28/151 (18,5%) | NA [NA; NA] | 36/134 (26,9%) | NA [NA; NA] | 0,620 [0,354; 1,086] p=0,0934 | 0,690 [0,446; 1,067] p=0,0953 | -8,3% [-18,1%; 1,4%] p=0,0938 | 0,537 [0,327; 0,883] p=0,0144 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 23/145 (15,9%) | NA [NA; NA] | 29/167 (17,4%) | NA [NA; NA] | 0,897 [0,493; 1,633] p=0,7228 | 0,913 [0,554; 1,506] p=0,7226 | -1,5% [-9,8%; 6,8%] p=0,7216 | 0,746 [0,431; 1,293] p=0,2968 |
| ≥ 90 ml/min | 8/61 (13,1%) | NA [NA; NA] | 11/60 (18,3%) | NA [NA; NA] | 0,672 [0,250; 1,810] p=0,4321 | 0,715 [0,309; 1,654] p=0,4334 | -5,2% [-18,2%; 7,7%] p=0,4295 | 0,581 [0,232; 1,456] p=0,2464 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 53/332 (16,0%) | NA [NA; NA] | 71/336 (21,1%) | NA [NA; NA] | 0,709 [0,478; 1,051] p=0,0861 | 0,755 [0,548; 1,042] p=0,0877 | -5,2% [-11,0%; 0,7%] p=0,0850 | 0,604 [0,422; 0,864] p=0,0058 |
| beeinträchtigt | 8/31 (25,8%) | NA [34,990; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [28,025; NA] | 0,913 [0,291; 2,868] p=0,8772 | 0,935 [0,404; 2,165] p=0,8762 | -1,8% [-24,2%; 20,6%] p=0,8763 | 0,889 [0,333; 2,370] p=0,8136 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 49/301 (16,3%) | NA [NA; NA] | 70/304 (23,0%) | NA [NA; NA] | 0,650 [0,433; 0,976] p=0,0370 | 0,707 [0,509; 0,982] p=0,0385 | -6,7% [-13,1%; -0,4%] p=0,0360 | 0,577 [0,399; 0,833] p=0,0033 |
| Nicht EMA-Population | 12/63 (19,0%) | NA [NA; NA] | 9/61 (14,8%) | NA [NA; NA] | 1,359 [0,528; 3,503] p=0,5256 | 1,291 [0,586; 2,843] p=0,5259 | 4,3% [-8,9%; 17,5%] p=0,5226 | 1,003 [0,421; 2,394] p=0,9942 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 60/364 (16,5%) | NA [NA; NA] | 41/365 (11,2%) | NA [NA; NA] | 1,569 [1,022; 2,411] p=0,0384 | 1,468 [1,018; 2,118] p=0,0399 | 5,3% [0,3%; 10,3%] p=0,0379 | 1,411 [0,947; 2,102] p=0,0910 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 34/188 (18,1%) | NA [NA; NA] | 21/193 (10,9%) | NA [NA; NA] | 1,808 [1,007; 3,249] p=0,0457 | 1,662 [1,003; 2,756] p=0,0489 | 7,2% [0,2%; 14,2%] p=0,0449 | 1,640 [0,951; 2,829] p=0,0754 |
| weiblich | 26/176 (14,8%) | NA [NA; NA] | 20/172 (11,6%) | NA [NA; NA] | 1,317 [0,705; 2,461] p=0,3872 | 1,270 [0,738; 2,188] p=0,3882 | 3,1% [-4,0%; 10,2%] p=0,3854 | 1,132 [0,630; 2,036] p=0,6781 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 27/207 (13,0%) | NA [NA; NA] | 21/206 (10,2%) | NA [NA; NA] | 1,321 [0,721; 2,422] p=0,3669 | 1,280 [0,748; 2,188] p=0,3680 | 2,8% [-3,3%; 9,0%] p=0,3657 | 1,159 [0,653; 2,056] p=0,6140 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 33/157 (21,0%) | NA [NA; NA] | 20/159 (12,6%) | NA [NA; NA] | 1,850 [1,009; 3,390] p=0,0450 | 1,671 [1,004; 2,782] p=0,0484 | 8,4% [0,2%; 16,6%] p=0,0436 | 1,642 [0,940; 2,866] p=0,0812 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 53/334 (15,9%) | NA [NA; NA] | 39/335 (11,6%) | NA [NA; NA] | 1,432 [0,918; 2,233] p=0,1128 | 1,363 [0,928; 2,003] p=0,1146 | 4,2% [-1,0%; 9,4%] p=0,1119 | 1,281 [0,846; 1,941] p=0,2418 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 7/30 (23,3%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 4,261 [0,806;22,532] p=0,0730 | 3,500 [0,791;15,495] p=0,0989 | 16,7% [-0,9%; 34,2%] p=0,0630 | 3,346 [0,693;16,146] p=0,1326 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 15/99 (15,2%) | NA [NA; NA] | 12/99 (12,1%) | NA [NA; NA] | 1,295 [0,572; 2,928] p=0,5355 | 1,250 [0,617; 2,533] p=0,5357 | 3,0% [-6,5%; 12,6%] p=0,5340 | 1,179 [0,550; 2,524] p=0,6722 |
| andere | 45/265 (17,0%) | NA [NA; NA] | 29/266 (10,9%) | NA [NA; NA] | 1,672 [1,012; 2,760] p=0,0433 | 1,558 [1,009; 2,405] p=0,0457 | 6,1% [0,2%; 11,9%] p=0,0424 | 1,474 [0,923; 2,354] p=0,1047 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 2/7 (28,6%) | NA [0,066; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 28,6% [-4,9%; 62,0%] p=0,0943 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 28/151 (18,5%) | NA [NA; NA] | 17/134 (12,7%) | NA [NA; NA] | 1,567 [0,815; 3,012] p=0,1767 | 1,462 [0,838; 2,548] p=0,1808 | 5,9% [-2,5%; 14,2%] p=0,1706 | 1,445 [0,790; 2,642] p=0,2323 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 25/145 (17,2%) | NA [NA; NA] | 18/167 (10,8%) | NA [NA; NA] | 1,725 [0,899; 3,309] p=0,0991 | 1,600 [0,910; 2,810] p=0,1023 | 6,5% [-1,3%; 14,2%] p=0,1018 | 1,447 [0,787; 2,661] p=0,2345 |
| ≥90 ml/min | 5/61 (8,2%) | NA [NA; NA] | 6/60 (10,0%) | NA [NA; NA] | 0,804 [0,232; 2,789] p=0,7312 | 0,820 [0,264; 2,543] p=0,7306 | -1,8% [-12,1%; 8,4%] p=0,7302 | 0,738 [0,224; 2,431] p=0,6173 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 55/332 (16,6%) | NA [NA; NA] | 38/336 (11,3%) | NA [NA; NA] | 1,557 [0,998; 2,429] p=0,0499 | 1,465 [0,997; 2,152] p=0,0517 | 5,3% [0,0%; 10,5%] p=0,0493 | 1,368 [0,903; 2,072] p=0,1394 |
| beeinträchtigt | 5/31 (16,1%) | NA [NA; NA] | 3/29 (10,3%) | NA [NA; NA] | 1,667 [0,360; 7,705] p=0,5137 | 1,559 [0,409; 5,947] p=0,5156 | 5,8% [-11,3%; 22,8%] p=0,5059 | 1,676 [0,400; 7,014] p=0,4797 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 53/301 (17,6%) | NA [NA; NA] | 35/304 (11,5%) | NA [NA; NA] | 1,643 [1,036; 2,603] p=0,0336 | 1,529 [1,029; 2,273] p=0,0355 | 6,1% [0,5%; 11,7%] p=0,0330 | 1,494 [0,974; 2,292] p=0,0659 |
| Nicht EMA-Population | 7/63 (11,1%) | NA [NA; NA] | 6/61 (9,8%) | NA [NA; NA] | 1,146 [0,362; 3,627] p=0,8175 | 1,130 [0,402; 3,171] p=0,8169 | 1,3% [-9,5%; 12,0%] p=0,8166 | 0,851 [0,282; 2,570] p=0,7747 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 151/364 (41,5%) | NA [43,762; NA] | 106/365 (29,0%) | NA [47,770; NA] | 1,741 [1,279; 2,369] p=0,0004 | 1,431 [1,170; 1,749] p=0,0005 | 12,5% [5,6%; 19,4%] p=0,0004 | 1,594 [1,280; 1,985] p<0,0001 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 82/188 (43,6%) | 50,530 [34,497; NA] | 54/193 (28,0%) | NA [NA; NA] | 1,991 [1,300; 3,050] p=0,0015 | 1,559 [1,180; 2,060] p=0,0018 | 15,6% [6,1%; 25,1%] p=0,0013 | 1,366 [0,968; 1,927] p=0,0757 |
| weiblich | 69/176 (39,2%) | NA [45,602; NA] | 52/172 (30,2%) | 48,559 [41,922; NA] | 1,488 [0,954; 2,321] p=0,0793 | 1,297 [0,968; 1,737] p=0,0813 | 9,0% [-1,0%; 18,9%] p=0,0774 | 1,029 [0,715; 1,482] p=0,8758 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 85/207 (41,1%) | NA [43,203; NA] | 55/206 (26,7%) | NA [NA; NA] | 1,913 [1,264; 2,896] p=0,0021 | 1,538 [1,164; 2,033] p=0,0025 | 14,4% [5,3%; 23,4%] p=0,0018 | 1,289 [0,917; 1,812] p=0,1436 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 66/157 (42,0%) | 55,655 [35,285; NA] | 51/159 (32,1%) | 41,922 [33,840; NA] | 1,536 [0,970; 2,432] p=0,0671 | 1,311 [0,979; 1,754] p=0,0688 | 10,0% [-0,6%; 20,6%] p=0,0653 | 1,120 [0,775; 1,618] p=0,5466 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | NA [44,977; NA] | 98/335 (29,3%) | NA [46,160; NA] | 1,661 [1,205; 2,290] p=0,0019 | 1,392 [1,127; 1,719] p=0,0021 | 11,5% [4,3%; 18,6%] p=0,0017 | 1,162 [0,895; 1,508] p=0,2608 |
| andere | 15/30 (50,0%) | 25,035 [11,598; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [38,899; NA] | 2,750 [0,934; 8,100] p=0,0653 | 1,875 [0,938; 3,749] p=0,0754 | 23,3% [-0,6%; 47,2%] p=0,0555 | 1,738 [0,735; 4,110] p=0,2084 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 43/99 (43,4%) | 44,977 [25,035; NA] | 25/99 (25,3%) | NA [NA; NA] | 2,273 [1,244; 4,153] p=0,0072 | 1,720 [1,145; 2,583] p=0,0090 | 18,2% [5,2%; 31,2%] p=0,0061 | 1,477 [0,900; 2,422] p=0,1225 |
| andere | 108/265 (40,8%) | NA [45,602; NA] | 81/266 (30,5%) | NA [45,832; NA] | 1,571 [1,098; 2,248] p=0,0132 | 1,338 [1,061; 1,689] p=0,0140 | 10,3% [2,2%; 18,4%] p=0,0126 | 1,126 [0,843; 1,504] p=0,4209 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 4/7 (57,1%) | 27,072 [0,361; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [36,402; NA] | 4,000 [0,265;60,325] p=0,3261 | 2,286 [0,372;14,031] p=0,3719 | 32,1% [-23,9%; 88,2%] p=0,2612 | 5,086 [0,533;48,541] p=0,1576 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 64/151 (42,4%) | 54,669 [38,078; NA] | 35/134 (26,1%) | NA [41,922; NA] | 2,081 [1,259; 3,440] p=0,0041 | 1,623 [1,155; 2,280] p=0,0053 | 16,3% [5,4%; 27,1%] p=0,0033 | 1,318 [0,871; 1,995] p=0,1917 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 60/145 (41,4%) | NA [36,961; NA] | 47/167 (28,1%) | NA [45,832; NA] | 1,802 [1,124; 2,890] p=0,0142 | 1,470 [1,078; 2,005] p=0,0149 | 13,2% [2,7%; 23,8%] p=0,0137 | 1,225 [0,835; 1,797] p=0,2995 |
| ≥ 90 ml/min | 23/61 (37,7%) | NA [24,148; NA] | 23/60 (38,3%) | NA [17,544; NA] | 0,974 [0,467; 2,029] p=0,9435 | 0,984 [0,624; 1,550] p=0,9432 | -0,6% [-17,9%; 16,7%] p=0,9432 | 0,856 [0,479; 1,529] p=0,5983 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 136/332 (41,0%) | NA [44,977; NA] | 95/336 (28,3%) | NA [47,770; NA] | 1,760 [1,275; 2,431] p=0,0006 | 1,449 [1,170; 1,794] p=0,0007 | 12,7% [5,5%; 19,8%] p=0,0005 | 1,577 [1,254; 1,982] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 15/31 (48,4%) | 27,138 [10,809; NA] | 11/29 (37,9%) | NA [4,830; NA] | 1,534 [0,548; 4,293] p=0,4180 | 1,276 [0,707; 2,303] p=0,4192 | 10,5% [-14,5%; 35,4%] p=0,4110 | 1,061 [0,486; 2,316] p=0,8821 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 128/301 (42,5%) | 54,669 [41,101; NA] | 91/304 (29,9%) | NA [41,922; NA] | 1,732 [1,238; 2,422] p=0,0013 | 1,421 [1,144; 1,764] p=0,0015 | 12,6% [5,0%; 20,2%] p=0,0012 | 1,218 [0,930; 1,595] p=0,1528 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 23/63 (36,5%) | NA [47,803; NA] | 15/61 (24,6%) | NA [46,160; NA] | 1,763 [0,811; 3,833] p=0,1518 | 1,485 [0,859; 2,565] p=0,1567 | 11,9% [-4,1%; 28,0%] p=0,1460 | 1,171 [0,609; 2,253] p=0,6359 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virus-infektion | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 17/364 (4,7%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,449 [0,681; 3,081] p=0,3349 | 1,425 [0,693; 2,931] p=0,3356 | 1,4% [-1,4%; 4,2%] p=0,3332 | 1,594 [1,280; 1,985] p<0,0001 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 9/188 (4,8%) | NA [NA; NA] | 7/193 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,336 [0,487; 3,664] p=0,5729 | 1,320 [0,502; 3,472] p=0,5738 | 1,2% [-2,9%; 5,2%] p=0,5729 | 0,949 [0,352; 2,559] p=0,9180 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 8/176 (4,5%) | NA [NA; NA] | 5/172 (2,9%) | NA [NA; NA] | 1,590 [0,510; 4,962] p=0,4210 | 1,564 [0,522; 4,685] p=0,4247 | 1,6% [-2,3%; 5,6%] p=0,4188 | 1,184 [0,386; 3,631] p=0,7676 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 8/207 (3,9%) | NA [NA; NA] | 8/206 (3,9%) | NA [NA; NA] | 0,995 [0,366; 2,703] p=0,9921 | 0,995 [0,381; 2,601] p=0,9921 | -0,0% [-3,7%; 3,7%] p=0,9921 | 0,751 [0,281; 2,009] p=0,5683 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 9/157 (5,7%) | NA [NA; NA] | 4/159 (2,5%) | NA [NA; NA] | 2,356 [0,710; 7,817] p=0,1506 | 2,279 [0,717; 7,247] p=0,1629 | 3,2% [-1,2%; 7,6%] p=0,1496 | 1,624 [0,499; 5,291] p=0,4209 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 12/334 (3,6%) | NA [NA; NA] | 10/335 (3,0%) | NA [NA; NA] | 1,422 [0,622; 3,248] p=0,4018 | 1,404 [0,633; 3,116] p=0,4040 | 1,2% [-1,6%; 4,0%] p=0,4013 | 1,034 [0,458; 2,333] p=0,9366 |
| andere | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [36,140; NA] | 1,556 [0,241; 10,049] p=0,6432 | 1,500 [0,270; 8,344] p=0,6433 | 3,3% [-10,6%; 17,3%] p=0,6398 | 1,149 [0,191; 6,916] p=0,8791 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 0,660 [0,108; 4,037] p=0,6514 | 0,667 [0,114; 3,904] p=0,6530 | -1,0% [-5,4%; 3,4%] p=0,6504 | 0,452 [0,074; 2,744] p=0,3882 |
| andere | 15/265 (5,7%) | NA [NA; NA] | 9/266 (3,4%) | NA [NA; NA] | 1,713 [0,736; 3,987] p=0,2071 | 1,673 [0,745; 3,756] p=0,2123 | 2,3% [-1,3%; 5,8%] p=0,2062 | 1,267 [0,553; 2,903] p=0,5755 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 5/151 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2/134 (1,5%) | NA [NA; NA] | 2,260 [0,431; 11,848] p=0,3230 | 2,219 [0,438; 11,247] p=0,3360 | 1,8% [-1,7%; 5,3%] p=0,3106 | 1,590 [0,307; 8,233] p=0,5803 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 10/145 (6,9%) | NA [NA; NA] | 7/167 (4,2%) | NA [NA; NA] | 1,693 [0,627; 4,569] p=0,2945 | 1,645 [0,643; 4,212] p=0,2991 | 2,7% [-2,4%; 7,8%] p=0,3008 | 1,188 [0,451; 3,133] p=0,7270 |
| ≥90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,644 [0,104; 3,998] p=0,6357 | 0,656 [0,114; 3,786] p=0,6371 | -1,7% [-8,8%; 5,4%] p=0,6346 | 0,522 [0,086; 3,152] p=0,4787 |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 16/332 (4,8%) | NA [NA; NA] | 12/336 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,367 [0,637; 2,936] p=0,4214 | 1,349 [0,648; 2,808] p=0,4229 | 1,2% [-1,8%; 4,3%] p=0,4212 | 1,577 [1,254; 1,982] p<0,0001 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-3,0%; 9,4%] p=0,3094 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 13/301 (4,3%) | NA [NA; NA] | 10/304 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,327 [0,573; 3,075] p=0,5083 | 1,313 [0,585; 2,948] p=0,5094 | 1,0% [-2,0%; 4,1%] p=0,5081 | 0,992 [0,434; 2,269] p=0,9847 |
| Nicht EMA-Population | 4/63 (6,3%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 2,000 [0,353; 11,341] p=0,4276 | 1,937 [0,368; 10,189] p=0,4353 | 3,1% [-4,4%; 10,6%] p=0,4222 | 1,274 [0,232; 7,000] p=0,7809 |

Anhang 4-J Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 19/364 (5,2%) | NA [NA; NA] | 19/365 (5,2%) | NA [NA; NA] | 0,998 [0,518; 1,923] p=0,9960 | 0,998 [0,538; 1,853] p=0,9960 | -0,0% [-3,2%; 3,2%] p=0,9960 | 0,764 [0,399; 1,461] p=0,4155 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 15/188 (8,0%) | NA [NA; NA] | 11/193 (5,7%) | NA [NA; NA] | 1,435 [0,641; 3,210] p=0,3784 | 1,400 [0,660; 2,969] p=0,3804 | 2,3% [-2,8%; 7,3%] p=0,3782 | 1,129 [0,516; 2,470] p=0,7620 |
| weiblich | 4/176 (2,3%) | NA [NA; NA] | 8/172 (4,7%) | NA [NA; NA] | 0,477 [0,141; 1,613] p=0,2248 | 0,489 [0,150; 1,593] p=0,2349 | -2,4% [-6,2%; 1,5%] p=0,2249 | 0,387 [0,116; 1,292] p=0,1227 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 6/207 (2,9%) | NA [NA; NA] | 9/206 (4,4%) | NA [NA; NA] | 0,653 [0,228; 1,870] p=0,4251 | 0,663 [0,240; 1,830] p=0,4281 | -1,5% [-5,1%; 2,1%] p=0,4244 | 0,554 [0,196; 1,563] p=0,2642 |
| Alter ≥75 Jahre | 13/157 (8,3%) | NA [NA; NA] | 10/159 (6,3%) | NA [NA; NA] | 1,345 [0,572; 3,165] p=0,4964 | 1,317 [0,595; 2,914] p=0,4974 | 2,0% [-3,7%; 7,7%] p=0,4958 | 1,016 [0,442; 2,334] p=0,9701 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | 18/334 (5,4%) | NA [NA; NA] | 19/335 (5,7%) | NA [NA; NA] | 0,947 [0,488; 1,839] p=0,8731 | 0,950 [0,508; 1,778] p=0,8731 | -0,3% [-3,7%; 3,2%] p=0,8730 | 0,755 [0,394; 1,445] p=0,3960 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,3% [-3,1%; 9,8%] p=0,3091 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 7/99 (7,1%) | NA [NA; NA] | 6/99 (6,1%) | NA [NA; NA] | 1,179 [0,382; 3,643] p=0,7747 | 1,167 [0,407; 3,348] p=0,7744 | 1,0% [-5,9%; 7,9%] p=0,7741 | 0,923 [0,306; 2,781] p=0,8868 |
| andere | 12/265 (4,5%) | NA [NA; NA] | 13/266 (4,9%) | NA [NA; NA] | 0,923 [0,413; 2,062] p=0,8454 | 0,927 [0,431; 1,993] p=0,8452 | -0,4% [-4,0%; 3,2%] p=0,8452 | 0,744 [0,338; 1,637] p=0,4621 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 1/7 (14,3%) | NA [1,676; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [3,778; NA] | 0,500 [0,023; 11,088] p=0,6726 | 0,571 [0,048; 6,856] p=0,6589 | -10,7% [-60,4%; 39,0%] p=0,6728 | 0,730 [0,046; 11,709] p=0,8243 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 8/151 (5,3%) | NA [NA; NA] | 8/134 (6,0%) | NA [NA; NA] | 0,881 [0,321; 2,416] p=0,8060 | 0,887 [0,343; 2,299] p=0,8058 | -0,7% [-6,0%; 4,7%] p=0,8063 | 0,644 [0,239; 1,731] p=0,3828 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 7/145 (4,8%) | NA [NA; NA] | 8/167 (4,8%) | NA [NA; NA] | 1,008 [0,356; 2,851] p=0,9878 | 1,008 [0,375; 2,711] p=0,9878 | 0,0% [-4,7%; 4,8%] p=0,9878 | 0,885 [0,320; 2,449] p=0,8141 |
| ≥90 ml/min | 3/61 (4,9%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,500 [0,242; 9,312] p=0,6628 | 1,475 [0,256; 8,519] p=0,6637 | 1,6% [-5,5%; 8,7%] p=0,6607 | 0,876 [0,141; 5,447] p=0,8867 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 17/332 (5,1%) | NA [NA; NA] | 18/336 (5,4%) | NA [NA; NA] | 0,953 [0,483; 1,884] p=0,8909 | 0,956 [0,501; 1,822] p=0,8908 | -0,2% [-3,6%; 3,1%] p=0,8908 | 0,744 [0,382; 1,452] p=0,3867 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 1,931 [0,166; 22,512] p=0,5968 | 1,871 [0,179; 19,549] p=0,6008 | 3,0% [-7,9%; 13,9%] p=0,5893 | 1,700 [0,154; 18,767] p=0,6648 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 18/301 (6,0%) | NA [NA; NA] | 17/304 (5,6%) | NA [NA; NA] | 1,074 [0,542; 2,126] p=0,8382 | 1,069 [0,562; 2,035] p=0,8381 | 0,4% [-3,3%; 4,1%] p=0,8381 | 0,859 [0,441; 1,675] p=0,6562 |
| Nicht EMA-Population | 1/63 (1,6%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,476 [0,042; 5,387] p=0,5416 | 0,484 [0,045; 5,202] p=0,5493 | -1,7% [-7,1%; 3,7%] p=0,5416 | 0,406 [0,037; 4,501] p=0,4623 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 19/364 (5,2%) | NA [NA; NA] | 23/365 (6,3%) | NA [NA; NA] | 0,820 [0,438; 1,536] p=0,5371 | 0,830 [0,459; 1,500] p=0,5375 | -1,1% [-4,4%; 2,3%] p=0,5358 | 0,693 [0,375; 1,282] p=0,2431 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 8/188 (4,3%) | NA [NA; NA] | 14/193 (7,3%) | NA [NA; NA] | 0,568 [0,233; 1,388] p=0,2103 | 0,587 [0,252; 1,366] p=0,2161 | -3,0% [-7,7%; 1,7%] p=0,2072 | 0,540 [0,226; 1,290] p=0,1653 |
| weiblich | 11/176 (6,3%) | NA [NA; NA] | 9/172 (5,2%) | NA [NA; NA] | 1,207 [0,487; 2,991] p=0,6839 | 1,194 [0,508; 2,810] p=0,6840 | 1,0% [-3,9%; 5,9%] p=0,6831 | 0,999 [0,412; 2,424] p=0,9979 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 12/207 (5,8%) | NA [NA; NA] | 9/206 (4,4%) | NA [NA; NA] | 1,347 [0,555; 3,269] p=0,5094 | 1,327 [0,571; 3,081] p=0,5105 | 1,4% [-2,8%; 5,7%] p=0,5085 | 1,133 [0,475; 2,703] p=0,7783 |
| Alter ≥75 Jahre | 7/157 (4,5%) | NA [NA; NA] | 14/159 (8,8%) | NA [NA; NA] | 0,483 [0,190; 1,232] p=0,1215 | 0,506 [0,210; 1,221] p=0,1296 | -4,3% [-9,8%; 1,1%] p=0,1188 | 0,456 [0,184; 1,131] p=0,0901 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 18/334 (5,4%) | NA [NA; NA] | 22/335 (6,6%) | NA [NA; NA] | 0,810 [0,426; 1,540] p=0,5209 | 0,821 [0,448; 1,502] p=0,5213 | -1,2% [-4,8%; 2,4%] p=0,5204 | 0,726 [0,389; 1,358] p=0,3166 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,000 [0,060;16,763] p=1,0000 | 1,000 [0,066;15,260] p=1,0000 | 0,0% [-9,1%; 9,1%] p=1,0000 | 0,856 [0,053;13,726] p=0,9128 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 7/99 (7,1%) | NA [NA; NA] | 6/99 (6,1%) | NA [NA; NA] | 1,179 [0,382; 3,643] p=0,7747 | 1,167 [0,407; 3,348] p=0,7744 | 1,0% [-5,9%; 7,9%] p=0,7741 | 0,973 [0,323; 2,929] p=0,9608 |
| andere | 12/265 (4,5%) | NA [NA; NA] | 17/266 (6,4%) | NA [NA; NA] | 0,695 [0,325; 1,485] p=0,3454 | 0,709 [0,345; 1,454] p=0,3477 | -1,9% [-5,7%; 2,0%] p=0,3444 | 0,631 [0,301; 1,323] p=0,2227 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 8/151 (5,3%) | NA [NA; NA] | 12/134 (9,0%) | NA [NA; NA] | 0,569 [0,225; 1,437] p=0,2285 | 0,592 [0,249; 1,403] p=0,2337 | -3,7% [-9,7%; 2,4%] p=0,2331 | 0,509 [0,207; 1,247] p=0,1395 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 9/145 (6,2%) | NA [NA; NA] | 10/167 (6,0%) | NA [NA; NA] | 1,039 [0,410; 2,632] p=0,9358 | 1,037 [0,433; 2,481] p=0,9357 | 0,2% [-5,1%; 5,5%] p=0,9358 | 0,907 [0,367; 2,245] p=0,8330 |
| ≥90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1/60 (1,7%) | NA [NA; NA] | 2,000 [0,177;22,659] p=0,5702 | 1,967 [0,183;21,125] p=0,5764 | 1,6% [-3,9%; 7,1%] p=0,5670 | 1,856 [0,168;20,491] p=0,6136 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 16/332 (4,8%) | NA [NA; NA] | 22/336 (6,5%) | NA [NA; NA] | 0,723 [0,373; 1,402] p=0,3353 | 0,736 [0,394; 1,376] p=0,3372 | -1,7% [-5,2%; 1,8%] p=0,3342 | 0,635 [0,333; 1,214] p=0,1700 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 3,000 [0,294;30,619] p=0,3378 | 2,806 [0,309;25,476] p=0,3592 | 6,2% [-6,1%; 18,6%] p=0,3227 | 2,660 [0,277;25,582] p=0,3968 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | 17/301 (5,6%) | NA [NA; NA] | 21/304 (6,9%) | NA [NA; NA] | 0,807 [0,417; 1,561] p=0,5234 | 0,818 [0,440; 1,519] p=0,5239 | -1,3% [-5,1%; 2,6%] p=0,5227 | 0,751 [0,395; 1,425] p=0,3802 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,967 [0,132; 7,092] p=0,9739 | 0,968 [0,141; 6,658] p=0,9738 | -0,1% [-6,3%; 6,1%] p=0,9738 | 0,577 [0,080; 4,172] p=0,5856 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 14/364 (3,8%) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,093 [0,504; 2,370] p=0,8231 | 1,089 [0,518; 2,286] p=0,8226 | 0,3% [-2,4%; 3,0%] p=0,8221 | 0,887 [0,412; 1,909] p=0,7588 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 7/188 (3,7%) | NA [NA; NA] | 7/193 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,028 [0,353; 2,988] p=0,9601 | 1,027 [0,367; 2,870] p=0,9601 | 0,1% [-3,7%; 3,9%] p=0,9601 | 0,926 [0,324; 2,647] p=0,8853 |
| weiblich | 7/176 (4,0%) | NA [NA; NA] | 6/172 (3,5%) | NA [NA; NA] | 1,146 [0,377; 3,482] p=0,8102 | 1,140 [0,391; 3,324] p=0,8101 | 0,5% [-3,5%; 4,5%] p=0,8098 | 0,914 [0,305; 2,744] p=0,8729 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 9/207 (4,3%) | NA [NA; NA] | 6/206 (2,9%) | NA [NA; NA] | 1,515 [0,529; 4,336] p=0,4362 | 1,493 [0,541; 4,118] p=0,4391 | 1,4% [-2,2%; 5,0%] p=0,4351 | 1,188 [0,420; 3,362] p=0,7451 |
| Alter ≥75 Jahre | 5/157 (3,2%) | NA [NA; NA] | 7/159 (4,4%) | NA [NA; NA] | 0,714 [0,222; 2,300] p=0,5718 | 0,723 [0,235; 2,231] p=0,5731 | -1,2% [-5,4%; 3,0%] p=0,5706 | 0,672 [0,213; 2,120] p=0,4982 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 13/334 (3,9%) | NA [NA; NA] | 12/335 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,090 [0,490; 2,425] p=0,8326 | 1,087 [0,503; 2,346] p=0,8326 | 0,3% [-2,6%; 3,2%] p=0,8325 | 0,934 [0,424; 2,055] p=0,8647 |
| andere | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1/30 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,000 [0,060; 16,763] p=1,0000 | 1,000 [0,066; 15,260] p=1,0000 | 0,0% [-9,1%; 9,1%] p=1,0000 | 0,856 [0,053; 13,726] p=0,9128 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 4/99 (4,0%) | NA [NA; NA] | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 1,347 [0,294; 6,183] p=0,7011 | 1,333 [0,306; 5,804] p=0,7014 | 1,0% [-4,1%; 6,2%] p=0,7003 | 1,023 [0,223; 4,686] p=0,9766 |
| andere | 10/265 (3,8%) | NA [NA; NA] | 10/266 (3,8%) | NA [NA; NA] | 1,004 [0,411; 2,453] p=0,9932 | 1,004 [0,425; 2,372] p=0,9931 | 0,0% [-3,2%; 3,3%] p=0,9931 | 0,872 [0,362; 2,101] p=0,7595 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 6/151 (4,0%) | NA [NA; NA] | 6/134 (4,5%) | NA [NA; NA] | 0,883 [0,278; 2,805] p=0,8328 | 0,887 [0,293; 2,686] p=0,8326 | -0,5% [-5,2%; 4,2%] p=0,8330 | 0,775 [0,249; 2,410] p=0,6595 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 6/145 (4,1%) | NA [NA; NA] | 6/167 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,158 [0,365; 3,673] p=0,8031 | 1,152 [0,380; 3,493] p=0,8029 | 0,5% [-3,8%; 4,8%] p=0,8037 | 0,921 [0,294; 2,880] p=0,8868 |
| ≥90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1/60 (1,7%) | NA [NA; NA] | 2,000 [0,177;22,659] p=0,5702 | 1,967 [0,183;21,125] p=0,5764 | 1,6% [-3,9%; 7,1%] p=0,5670 | 1,856 [0,168;20,491] p=0,6136 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 12/332 (3,6%) | NA [NA; NA] | 13/336 (3,9%) | NA [NA; NA] | 0,932 [0,419; 2,073] p=0,8625 | 0,934 [0,433; 2,017] p=0,8624 | -0,3% [-3,1%; 2,6%] p=0,8624 | 0,780 [0,354; 1,719] p=0,5375 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,5% [-2,2%; 15,1%] p=0,1437 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 12/301 (4,0%) | NA [NA; NA] | 12/304 (3,9%) | NA [NA; NA] | 1,010 [0,447; 2,286] p=0,9802 | 1,010 [0,461; 2,212] p=0,9802 | 0,0% [-3,1%; 3,2%] p=0,9802 | 0,913 [0,409; 2,038] p=0,8250 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 1,967 [0,174;22,273] p=0,5796 | 1,937 [0,180;20,809] p=0,5854 | 1,5% [-3,8%; 6,9%] p=0,5756 | 0,984 [0,089;10,857] p=0,9895 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 6/364 (1,6%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,485 [0,179; 1,316] p=0,1487 | 0,496 [0,188; 1,309] p=0,1568 | -1,7% [-3,9%; 0,6%] p=0,1465 | 0,431 [0,161; 1,151] p=0,0932 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 2/188 (1,1%) | NA [NA; NA] | 8/193 (4,1%) | NA [NA; NA] | 0,249 [0,052; 1,187] p=0,0603 | 0,257 [0,055; 1,193] p=0,0827 | -3,1% [-6,3%; 0,1%] p=0,0569 | 0,241 [0,051; 1,134] p=0,0717 |
| weiblich | 4/176 (2,3%) | NA [NA; NA] | 4/172 (2,3%) | NA [NA; NA] | 0,977 [0,240; 3,969] p=0,9738 | 0,977 [0,248; 3,845] p=0,9738 | -0,1% [-3,2%; 3,1%] p=0,9738 | 0,844 [0,210; 3,383] p=0,8104 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 4/207 (1,9%) | NA [NA; NA] | 4/206 (1,9%) | NA [NA; NA] | 0,995 [0,245; 4,033] p=0,9945 | 0,995 [0,252; 3,926] p=0,9945 | -0,0% [-2,7%; 2,6%] p=0,9945 | 0,907 [0,226; 3,636] p=0,8904 |
| Alter ≥75 Jahre | 2/157 (1,3%) | NA [NA; NA] | 8/159 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,244 [0,051; 1,166] p=0,0568 | 0,253 [0,055; 1,174] p=0,0792 | -3,8% [-7,6%; 0,1%] p=0,0541 | 0,225 [0,048; 1,062] p=0,0596 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 6/334 (1,8%) | NA [NA; NA] | 12/335 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,492 [0,183; 1,328] p=0,1538 | 0,501 [0,190; 1,321] p=0,1624 | -1,8% [-4,2%; 0,7%] p=0,1527 | 0,453 [0,170; 1,209] p=0,1140 |
| andere | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 1,000 [0,197; 5,079] p=1,0000 | 1,000 [0,207; 4,835] p=1,0000 | 0,0% [-4,8%; 4,8%] p=1,0000 | 0,907 [0,183; 4,506] p=0,9049 |
| andere | 3/265 (1,1%) | NA [NA; NA] | 9/266 (3,4%) | NA [NA; NA] | 0,327 [0,088; 1,221] p=0,0812 | 0,335 [0,092; 1,222] p=0,0976 | -2,3% [-4,8%; 0,3%] p=0,0798 | 0,301 [0,081; 1,114] p=0,0722 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 2/151 (1,3%) | NA [NA; NA] | 6/134 (4,5%) | NA [NA; NA] | 0,286 [0,057; 1,444] p=0,1083 | 0,296 [0,061; 1,441] p=0,1316 | -3,2% [-7,1%; 0,8%] p=0,1175 | 0,250 [0,050; 1,244] p=0,0904 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 4/145 (2,8%) | NA [NA; NA] | 6/167 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,761 [0,211; 2,752] p=0,6770 | 0,768 [0,221; 2,668] p=0,6776 | -0,8% [-4,7%; 3,0%] p=0,6737 | 0,717 [0,202; 2,544] p=0,6064 |
| ≥90 ml/min | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/60 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 5/332 (1,5%) | NA [NA; NA] | 11/336 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,452 [0,155; 1,315] p=0,1354 | 0,460 [0,162; 1,310] p=0,1457 | -1,8% [-4,1%; 0,5%] p=0,1337 | 0,411 [0,143; 1,184] p=0,0996 |
| beeinträchtigt | 1/31 (3,2%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 0,933 [0,056; 15,647] p=0,9621 | 0,935 [0,061; 14,275] p=0,9617 | -0,2% [-9,3%; 8,9%] p=0,9618 | 0,910 [0,057; 14,546] p=0,9466 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 6/301 (2,0%) | NA [NA; NA] | 11/304 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,542 [0,198; 1,484] p=0,2269 | 0,551 [0,206; 1,471] p=0,2340 | -1,6% [-4,3%; 1,0%] p=0,2253 | 0,502 [0,185; 1,358] p=0,1747 |
| Nicht EMA-Population | 0/63 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,6% [-4,8%; 1,5%] p=0,3133 | 0,000 [0,000;] p=0,9975 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 149/364 (40,9%) | NA [45,602; NA] | 98/365 (26,8%) | NA [NA; NA] | 1,905 [1,392; 2,608] p<0,0001 | 1,527 [1,239; 1,881] p<0,0001 | 14,1% [7,4%; 20,9%] p<0,0001 | 1,318 [1,019; 1,705] p=0,0355 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 75/188 (39,9%) | NA [36,961; NA] | 49/193 (25,4%) | NA [NA; NA] | 1,951 [1,261; 3,017] p=0,0026 | 1,571 [1,165; 2,119] p=0,0030 | 14,5% [5,2%; 23,8%] p=0,0023 | 1,381 [0,963; 1,981] p=0,0795 |
| weiblich | 74/176 (42,0%) | NA [42,710; NA] | 49/172 (28,5%) | NA [41,922; NA] | 1,821 [1,165; 2,846] p=0,0083 | 1,476 [1,100; 1,979] p=0,0093 | 13,6% [3,6%; 23,5%] p=0,0075 | 1,238 [0,860; 1,783] p=0,2500 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 84/207 (40,6%) | NA [44,977; NA] | 51/206 (24,8%) | NA [NA; NA] | 2,076 [1,363; 3,161] p=0,0006 | 1,639 [1,227; 2,190] p=0,0008 | 15,8% [6,9%; 24,7%] p=0,0005 | 1,421 [1,002; 2,013] p=0,0485 |
| Alter ≥75 Jahre | 65/157 (41,4%) | NA [35,450; NA] | 47/159 (29,6%) | 45,832 [33,938; NA] | 1,684 [1,057; 2,682] p=0,0280 | 1,401 [1,034; 1,898] p=0,0297 | 11,8% [1,4%; 22,3%] p=0,0267 | 1,185 [0,811; 1,731] p=0,3813 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 134/334 (40,1%) | NA [47,803; NA] | 90/335 (26,9%) | NA [51,351; NA] | 1,824 [1,317; 2,527] p=0,0003 | 1,493 [1,198; 1,861] p=0,0004 | 13,3% [6,2%; 20,3%] p=0,0002 | 1,278 [0,977; 1,672] p=0,0734 |
| andere | 15/30 (50,0%) | 25,035 [11,598; NA] | 8/30 (26,7%) | NA [38,899; NA] | 2,750 [0,934; 8,100] p=0,0653 | 1,875 [0,938; 3,749] p=0,0754 | 23,3% [-0,6%; 47,2%] p=0,0555 | 1,738 [0,735; 4,110] p=0,2084 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 37/99 (37,4%) | 55,655 [38,078; NA] | 18/99 (18,2%) | NA [51,351; NA] | 2,685 [1,398; 5,160] p=0,0026 | 2,056 [1,260; 3,354] p=0,0039 | 19,2% [7,0%; 31,4%] p=0,0020 | 1,697 [0,963; 2,989] p=0,0673 |
| andere | 112/265 (42,3%) | NA [41,166; NA] | 80/266 (30,1%) | NA [42,382; NA] | 1,702 [1,190; 2,434] p=0,0035 | 1,405 [1,115; 1,771] p=0,0039 | 12,2% [4,1%; 20,3%] p=0,0032 | 1,234 [0,925; 1,646] p=0,1524 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 3/7 (42,9%) | NA [0,361; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 42,9% [6,2%; 79,5%] p=0,0219 | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 63/151 (41,7%) | 55,655 [38,078; NA] | 32/134 (23,9%) | NA [41,922; NA] | 2,282 [1,367; 3,808] p=0,0015 | 1,747 [1,223; 2,495] p=0,0021 | 17,8% [7,2%; 28,5%] p=0,0011 | 1,385 [0,902; 2,127] p=0,1366 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 60/145 (41,4%) | NA [34,628; NA] | 47/167 (28,1%) | NA [37,881; NA] | 1,802 [1,124; 2,890] p=0,0142 | 1,470 [1,078; 2,005] p=0,0149 | 13,2% [2,7%; 23,8%] p=0,0137 | 1,274 [0,868; 1,869] p=0,2162 |
| ≥90 ml/min | 23/61 (37,7%) | NA [20,304; NA] | 19/60 (31,7%) | NA [26,908; NA] | 1,306 [0,616; 2,768] p=0,4872 | 1,191 [0,728; 1,948] p=0,4870 | 6,0% [-10,9%; 23,0%] p=0,4844 | 1,120 [0,609; 2,058] p=0,7157 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 138/332 (41,6%) | NA [44,977; NA] | 90/336 (26,8%) | NA [51,351; NA] | 1,944 [1,404; 2,692] p<0,0001 | 1,552 [1,248; 1,930] p<0,0001 | 14,8% [7,7%; 21,9%] p<0,0001 | 1,332 [1,020; 1,739] p=0,0353 |
| beeinträchtigt | 11/31 (35,5%) | NA [13,503; NA] | 8/29 (27,6%) | NA [27,335; NA] | 1,444 [0,482; 4,326] p=0,5146 | 1,286 [0,603; 2,742] p=0,5145 | 7,9% [-15,5%; 31,3%] p=0,5086 | 1,173 [0,471; 2,922] p=0,7315 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 123/301 (40,9%) | NA [43,762; NA] | 85/304 (28,0%) | NA [45,832; NA] | 1,780 [1,267; 2,501] p=0,0008 | 1,461 [1,166; 1,832] p=0,0010 | 12,9% [5,4%; 20,4%] p=0,0007 | 1,267 [0,960; 1,673] p=0,0949 |
| Nicht EMA-Population | 26/63 (41,3%) | NA [30,127; NA] | 13/61 (21,3%) | NA [NA; NA] | 2,595 [1,175; 5,728] p=0,0172 | 1,937 [1,101; 3,407] p=0,0219 | 20,0% [4,0%; 35,9%] p=0,0140 | 1,606 [0,824; 3,134] p=0,1643 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virus-infektion | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 18/364 (4,9%) | NA [NA; NA] | 12/365 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,542 [0,732; 3,247] p=0,2519 | 1,513 [0,742; 3,084] p=0,2547 | 1,7% [-1,2%; 4,6%] p=0,2515 | 1,151 [0,552; 2,401] p=0,7070 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 7/188 (3,7%) | NA [NA; NA] | 7/193 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,028 [0,353; 2,988] p=0,9601 | 1,027 [0,367; 2,870] p=0,9601 | 0,1% [-3,7%; 3,9%] p=0,9601 | 0,743 [0,260; 2,125] p=0,5790 |
| weiblich | 11/176 (6,3%) | NA [NA; NA] | 5/172 (2,9%) | NA [NA; NA] | 2,227 [0,757; 6,549] p=0,1371 | 2,150 [0,763; 6,059] p=0,1476 | 3,3% [-1,0%; 7,7%] p=0,1337 | 1,625 [0,563; 4,690] p=0,3693 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 11/207 (5,3%) | NA [NA; NA] | 8/206 (3,9%) | NA [NA; NA] | 1,389 [0,547; 3,527] p=0,4883 | 1,368 [0,562; 3,332] p=0,4898 | 1,4% [-2,6%; 5,5%] p=0,4874 | 1,047 [0,420; 2,609] p=0,9222 |
| Alter ≥75 Jahre | 7/157 (4,5%) | NA [NA; NA] | 4/159 (2,5%) | NA [NA; NA] | 1,808 [0,519; 6,304] p=0,3469 | 1,772 [0,529; 5,935] p=0,3533 | 1,9% [-2,1%; 6,0%] p=0,3463 | 1,222 [0,357; 4,187] p=0,7496 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 15/334 (4,5%) | NA [NA; NA] | 10/335 (3,0%) | NA [NA; NA] | 1,528 [0,676; 3,452] p=0,3049 | 1,504 [0,686; 3,301] p=0,3082 | 1,5% [-1,4%; 4,4%] p=0,3042 | 1,116 [0,500; 2,490] p=0,7883 |
| andere | 3/30 (10,0%) | NA [NA; NA] | 2/30 (6,7%) | NA [36,140; NA] | 1,556 [0,241; 10,049] p=0,6432 | 1,500 [0,270; 8,344] p=0,6433 | 3,3% [-10,6%; 17,3%] p=0,6398 | 1,149 [0,191; 6,916] p=0,8791 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 0,660 [0,108; 4,037] p=0,6514 | 0,667 [0,114; 3,904] p=0,6530 | -1,0% [-5,4%; 3,4%] p=0,6504 | 0,452 [0,074; 2,744] p=0,3882 |
| andere | 16/265 (6,0%) | NA [NA; NA] | 9/266 (3,4%) | NA [NA; NA] | 1,835 [0,796; 4,229] p=0,1492 | 1,784 [0,803; 3,966] p=0,1553 | 2,7% [-0,9%; 6,3%] p=0,1482 | 1,362 [0,601; 3,089] p=0,4591 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 0/4 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 7/151 (4,6%) | NA [NA; NA] | 2/134 (1,5%) | NA [NA; NA] | 3,208 [0,655; 15,719] p=0,1306 | 3,106 [0,656; 14,695] p=0,1529 | 3,1% [-0,8%; 7,1%] p=0,1172 | 2,124 [0,441; 10,234] p=0,3479 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 9/145 (6,2%) | NA [NA; NA] | 7/167 (4,2%) | NA [NA; NA] | 1,513 [0,549; 4,169] p=0,4216 | 1,481 [0,566; 3,876] p=0,4240 | 2,0% [-3,0%; 7,0%] p=0,4264 | 1,105 [0,410; 2,976] p=0,8439 |
| ≥90 ml/min | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3/60 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,644 [0,104; 3,998] p=0,6357 | 0,656 [0,114; 3,786] p=0,6371 | -1,7% [-8,8%; 5,4%] p=0,6346 | 0,522 [0,086; 3,152] p=0,4787 |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 16/332 (4,8%) | NA [NA; NA] | 12/336 (3,6%) | NA [NA; NA] | 1,367 [0,637; 2,936] p=0,4214 | 1,349 [0,648; 2,808] p=0,4229 | 1,2% [-1,8%; 4,3%] p=0,4212 | 0,966 [0,456; 2,046] p=0,9273 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,5% [-2,2%; 15,1%] p=0,1437 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 12/301 (4,0%) | NA [NA; NA] | 10/304 (3,3%) | NA [NA; NA] | 1,221 [0,519; 2,870] p=0,6472 | 1,212 [0,532; 2,763] p=0,6475 | 0,7% [-2,3%; 3,7%] p=0,6470 | 0,908 [0,391; 2,107] p=0,8224 |
| Nicht EMA-Population | 6/63 (9,5%) | NA [NA; NA] | 2/61 (3,3%) | NA [NA; NA] | 3,105 [0,602; 16,027] p=0,1587 | 2,905 [0,610; 13,838] p=0,1806 | 6,2% [-2,3%; 14,8%] p=0,1506 | 1,996 [0,401; 9,927] p=0,3985 |

Anhang 4-J Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 5/364 (1,4%) | NA [NA; NA] | 6/365 (1,6%) | NA [NA; NA] | 0,832 [0,252; 2,744] p=0,7623 | 0,833 [0,253; 2,740] p=0,7634 | -0,3% [-2,0%; 1,5%] p=0,7624 | 0,616 [0,186; 2,043] p=0,4286 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 1/99 (1,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,0% [-1,0%; 3,0%] p=0,3148 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 4/265 (1,5%) | NA [NA; NA] | 6/266 (2,3%) | NA [NA; NA] | 0,664 [0,185; 2,381] p=0,5275 | 0,669 [0,191; 2,344] p=0,5300 | -0,7% [-3,1%; 1,6%] p=0,5268 | 0,492 [0,138; 1,763] p=0,2763 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |

Anhang 4-J Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)*

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 15/364 (4,1%) | NA [NA; NA] | 5/365 (1,4%) | NA [NA; NA] | 3,127 [1,113; 8,786] p=0,0236 | 2,993 [1,102; 8,130] p=0,0315 | 2,7% [0,4%; 5,1%] p=0,0227 | 2,307 [0,834; 6,378] p=0,1073 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 7/188 (3,7%) | NA [NA; NA] | 3/193 (1,6%) | NA [NA; NA] | 2,449 [0,624; 9,617] p=0,1861 | 2,395 [0,629; 9,125] p=0,2005 | 2,2% [-1,1%; 5,4%] p=0,1868 | 1,824 [0,469; 7,097] p=0,3858 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| weiblich | 8/176 (4,5%) | NA [NA; NA] | 2/172 (1,2%) | NA [NA; NA] | 4,048 [0,847;19,341] p=0,0593 | 3,909 [0,842;18,146] p=0,0818 | 3,4% [-0,1%; 6,9%] p=0,0560 | 3,169 [0,671;14,964] p=0,1452 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | 7/207 (3,4%) | NA [NA; NA] | 1/206 (0,5%) | NA [NA; NA] | 7,175 [0,875;58,846] p=0,0330 | 6,966 [0,865;56,118] p=0,0682 | 2,9% [0,3%; 5,5%] p=0,0315 | 5,371 [0,658;43,851] p=0,1166 |
| Alter ≥75 Jahre | 8/157 (5,1%) | NA [NA; NA] | 4/159 (2,5%) | NA [NA; NA] | 2,081 [0,614; 7,055] p=0,2310 | 2,025 [0,623; 6,590] p=0,2410 | 2,6% [-1,6%; 6,8%] p=0,2302 | 1,597 [0,478; 5,335] p=0,4466 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 13/334 (3,9%) | NA [NA; NA] | 5/335 (1,5%) | NA [NA; NA] | 2,673 [0,942; 7,583] p=0,0553 | 2,608 [0,940; 7,233] p=0,0656 | 2,4% [-0,0%; 4,8%] p=0,0546 | 1,994 [0,708; 5,617] p=0,1917 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 2/99 (2,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 2,0% [-0,8%; 4,8%] p=0,1531 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 13/265 (4,9%) | NA [NA; NA] | 5/266 (1,9%) | NA [NA; NA] | 2,693 [0,946; 7,663] p=0,0543 | 2,610 [0,944; 7,218] p=0,0646 | 3,0% [-0,0%; 6,1%] p=0,0534 | 2,036 [0,723; 5,733] p=0,1782 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 12/332 (3,6%) | NA [NA; NA] | 5/336 (1,5%) | NA [NA; NA] | 2,483 [0,865; 7,126] p=0,0812 | 2,429 [0,865; 6,818] p=0,0920 | 2,1% [-0,3%; 4,5%] p=0,0811 | 1,822 [0,639; 5,197] p=0,2621 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 9,7% [-0,7%; 20,1%] p=0,0684 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 13/301 (4,3%) | NA [NA; NA] | 5/304 (1,6%) | NA [NA; NA] | 2,699 [0,950; 7,668] p=0,0531 | 2,626 [0,948; 7,275] p=0,0633 | 2,7% [-0,0%; 5,4%] p=0,0527 | 2,104 [0,747; 5,926] p=0,1592 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-1,2%; 7,5%] p=0,1507 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 9/364 (2,5%) | NA [NA; NA] | 3/365 (0,8%) | NA [NA; NA] | 3,083 [0,824; 11,536] p=0,0806 | 3,022 [0,819; 11,148] p=0,0968 | 1,6% [-0,2%; 3,5%] p=0,0789 | 2,266 [0,609; 8,437] p=0,2226 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 7/334 (2,1%) | NA [NA; NA] | 3/335 (0,9%) | NA [NA; NA] | 2,369 [0,607; 9,240] p=0,2012 | 2,340 [0,610; 8,973] p=0,2150 | 1,2% [-0,6%; 3,0%] p=0,2005 | 1,743 [0,449; 6,770] p=0,4224 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 0/30 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,7% [-2,3%; 15,6%] p=0,1432 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 1/99 (1,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,0% [-1,0%; 3,0%] p=0,3148 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 8/265 (3,0%) | NA [NA; NA] | 3/266 (1,1%) | NA [NA; NA] | 2,729 [0,716; 10,401] p=0,1264 | 2,677 [0,718; 9,980] p=0,1425 | 1,9% [-0,5%; 4,3%] p=0,1256 | 2,077 [0,549; 7,861] p=0,2817 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 7/332 (2,1%) | NA [NA; NA] | 3/336 (0,9%) | NA [NA; NA] | 2,391 [0,613; 9,325] p=0,1961 | 2,361 [0,616; 9,054] p=0,2102 | 1,2% [-0,6%; 3,1%] p=0,1963 | 1,748 [0,450; 6,794] p=0,4200 |
| beeinträchtigt | 2/31 (6,5%) | NA [NA; NA] | 0/29 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 6,5% [-2,2%; 15,1%] p=0,1437 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 7/301 (2,3%) | NA [NA; NA] | 3/304 (1,0%) | NA [NA; NA] | 2,389 [0,612; 9,326] p=0,1970 | 2,357 [0,615; 9,028] p=0,2109 | 1,3% [-0,7%; 3,4%] p=0,1968 | 1,879 [0,484; 7,300] p=0,3623 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 0/61 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,2% [-1,2%; 7,5%] p=0,1507 | NA [NA; NA] NA |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | 12/364 (3,3%) | NA [NA; NA] | 13/365 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,928 [0,418; 2,063] p=0,8548 | 0,931 [0,432; 2,006] p=0,8546 | -0,2% [-2,9%; 2,4%] p=0,8547 | 0,699 [0,317; 1,542] p=0,3752 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | 4/188 (2,1%) | NA [NA; NA] | 6/193 (3,1%) | NA [NA; NA] | 0,678 [0,188; 2,440] p=0,5498 | 0,684 [0,196; 2,387] p=0,5518 | -1,0% [-4,2%; 2,2%] p=0,5481 | 0,502 [0,141; 1,793] p=0,2889 |
| weiblich | 8/176 (4,5%) | NA [NA; NA] | 7/172 (4,1%) | NA [NA; NA] | 1,122 [0,398; 3,166] p=0,8273 | 1,117 [0,414; 3,013] p=0,8272 | 0,5% [-3,8%; 4,7%] p=0,8270 | 0,749 [0,269; 2,087] p=0,5806 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | 7/207 (3,4%) | NA [NA; NA] | 5/206 (2,4%) | NA [NA; NA] | 1,407 [0,439; 4,507] p=0,5641 | 1,393 [0,449; 4,319] p=0,5656 | 1,0% [-2,3%; 4,2%] p=0,5633 | 0,965 [0,304; 3,065] p=0,9516 |
| Alter ≥75 Jahre | 5/157 (3,2%) | NA [NA; NA] | 8/159 (5,0%) | NA [NA; NA] | 0,621 [0,199; 1,941] p=0,4093 | 0,633 [0,212; 1,893] p=0,4132 | -1,8% [-6,2%; 2,5%] p=0,4074 | 0,453 [0,147; 1,397] p=0,1684 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | 10/334 (3,0%) | NA [NA; NA] | 10/335 (3,0%) | NA [NA; NA] | 1,003 [0,412; 2,442] p=0,9946 | 1,003 [0,423; 2,378] p=0,9946 | 0,0% [-2,6%; 2,6%] p=0,9946 | 0,699 [0,289; 1,692] p=0,4275 |
| andere | 2/30 (6,7%) | NA [NA; NA] | 3/30 (10,0%) | NA [38,899; NA] | 0,643 [0,100; 4,153] p=0,6432 | 0,667 [0,120; 3,709] p=0,6433 | -3,3% [-17,3%; 10,6%] p=0,6398 | 0,486 [0,080; 2,941] p=0,4318 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | 3/99 (3,0%) | NA [NA; NA] | 0/99 (0,0%) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 3,0% [-0,3%; 6,4%] p=0,0786 | NA [NA; NA] NA |
| andere | 9/265 (3,4%) | NA [NA; NA] | 13/266 (4,9%) | NA [NA; NA] | 0,684 [0,287; 1,629] p=0,3891 | 0,695 [0,302; 1,598] p=0,3916 | -1,5% [-4,9%; 1,9%] p=0,3882 | 0,486 [0,207; 1,144] p=0,0985 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | 0/7 (0,0%) | NA [NA; NA] | 1/4 (25,0%) | NA [21,092; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -25,0% [-67,4%; 17,4%] p=0,2482 | 0,000 [0,000;] p=0,9984 |
| 30 ml/min - <60 ml/min | 4/151 (2,6%) | NA [NA; NA] | 3/134 (2,2%) | NA [NA; NA] | 1,188 [0,261; 5,408] p=0,8236 | 1,183 [0,270; 5,191] p=0,8235 | 0,4% [-3,2%; 4,0%] p=0,8224 | 0,779 [0,172; 3,533] p=0,7466 |
| 60 ml/min - <90 ml/min | 7/145 (4,8%) | NA [NA; NA] | 7/167 (4,2%) | NA [NA; NA] | 1,159 [0,397; 3,387] p=0,7870 | 1,152 [0,414; 3,206] p=0,7868 | 0,6% [-4,0%; 5,3%] p=0,7876 | 0,831 [0,289; 2,387] p=0,7305 |
| ≥90 ml/min | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 2/60 (3,3%) | NA [NA; NA] | 0,483 [0,043; 5,476] p=0,5507 | 0,492 [0,046; 5,281] p=0,5579 | -1,7% [-7,2%; 3,9%] p=0,5496 | 0,328 [0,029; 3,716] p=0,3680 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | 9/332 (2,7%) | NA [NA; NA] | 12/336 (3,6%) | NA [NA; NA] | 0,752 [0,313; 1,810] p=0,5242 | 0,759 [0,324; 1,777] p=0,5254 | -0,9% [-3,5%; 1,8%] p=0,5235 | 0,488 [0,204; 1,166] p=0,1063 |
| beeinträchtigt | 3/31 (9,7%) | NA [NA; NA] | 1/29 (3,4%) | NA [NA; NA] | 3,000 [0,294;30,619] p=0,3378 | 2,806 [0,309;25,476] p=0,3592 | 6,2% [-6,1%; 18,6%] p=0,3227 | 2,749 [0,286;26,442] p=0,3814 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | 10/301 (3,3%) | NA [NA; NA] | 12/304 (3,9%) | NA [NA; NA] | 0,836 [0,356; 1,966] p=0,6816 | 0,842 [0,369; 1,918] p=0,6817 | -0,6% [-3,6%; 2,4%] p=0,6811 | 0,602 [0,258; 1,402] p=0,2390 |
| Nicht EMA-Population | 2/63 (3,2%) | NA [NA; NA] | 1/61 (1,6%) | NA [NA; NA] | 1,967 [0,174;22,273] p=0,5796 | 1,937 [0,180;20,809] p=0,5854 | 1,5% [-3,8%; 6,9%] p=0,5756 | 1,208 [0,107;13,681] p=0,8788 |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Region | | | | | | | | |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Infektionen durch oppor-tunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alle | | | | | | | | |
| Alle | Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Geschlecht | | | | | | | | |
| männlich | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| weiblich | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) | | | | | | | | |
| Alter <75 Jahre | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Alter ≥75 Jahre | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Ethnie | | | | | | | | |
| weiß | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Region | | | | | | | | |

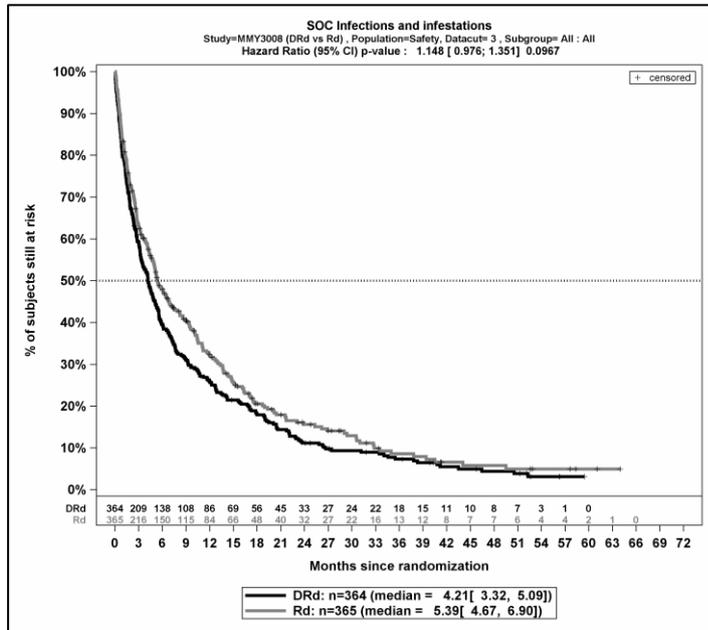
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | D-Rd | | Rd | | D-Rd vs. Rd | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95 %-KI] (Monate) | OR [95 %-KI] p-Wert | RR [95 %-KI] p-Wert | RD [95 %-KI] p-Wert | HR [95 %-KI] p-Wert |
| Nordamerika | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| andere | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) | | | | | | | | |
| <30 ml/min | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| 30 ml/min - <60 ml/min | | | | | | | | |
| 60 ml/min - <90 ml/min | | | | | | | | |
| ≥90 ml/min | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: Leberfunktion | | | | | | | | |
| normal | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| beeinträchtigt | | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente) - PT-Aggregation Virus-infektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" | | | | | | | | |
| EMA-Population | Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf. | | | | | | | |
| Nicht EMA-Population | | | | | | | | |

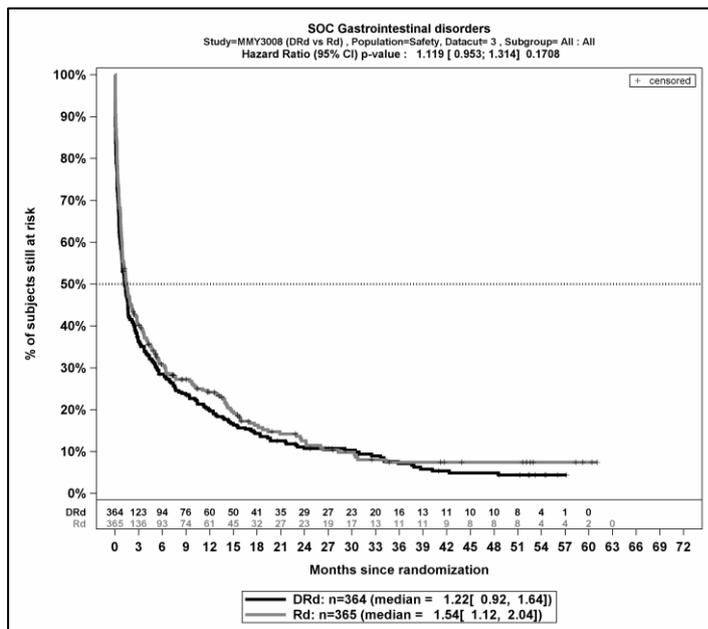
Anhang 4-K: Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT

In diesem Anhang 4-K sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studie MAIA für den 3. Datenschnitt dargestellt.

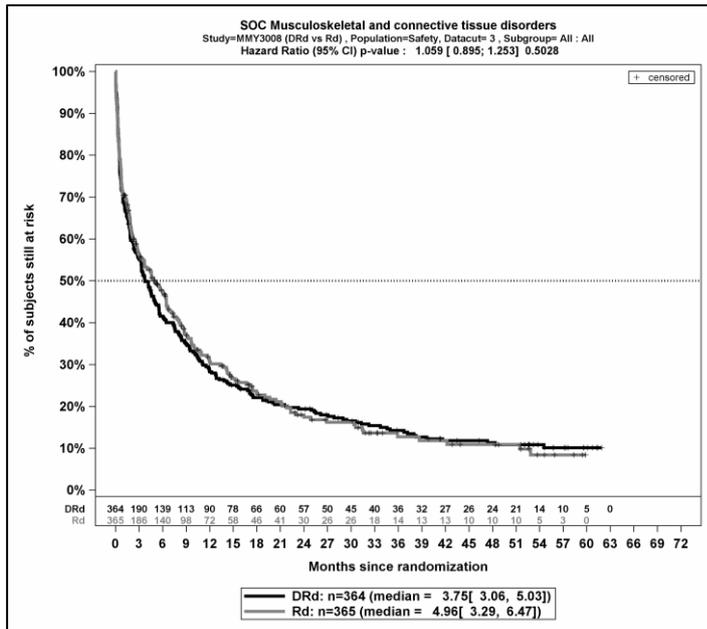
Systemorganklassen



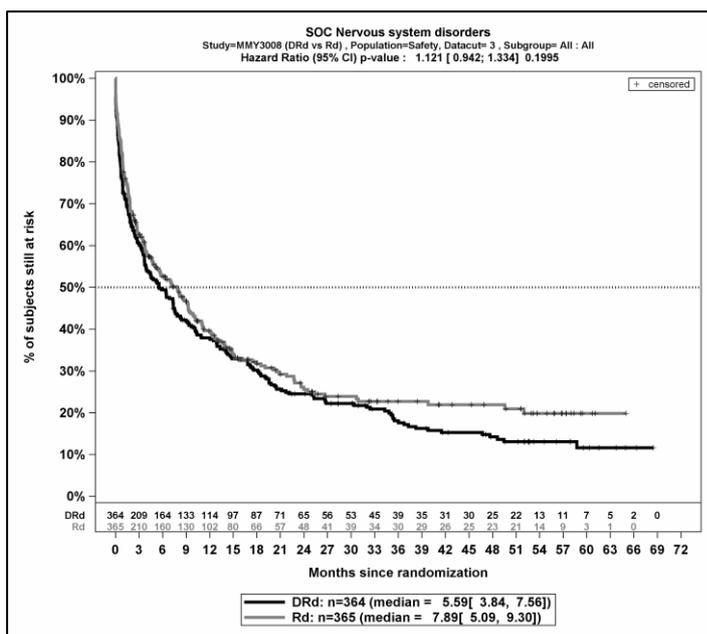
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



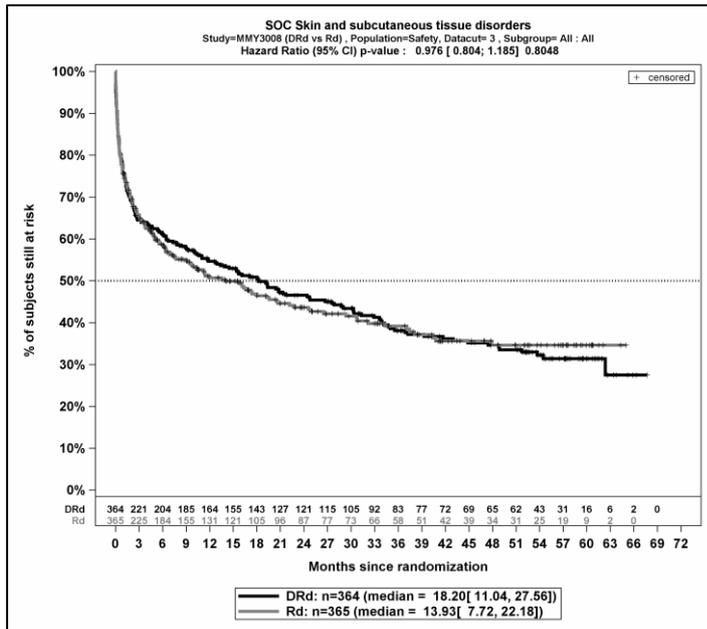
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt



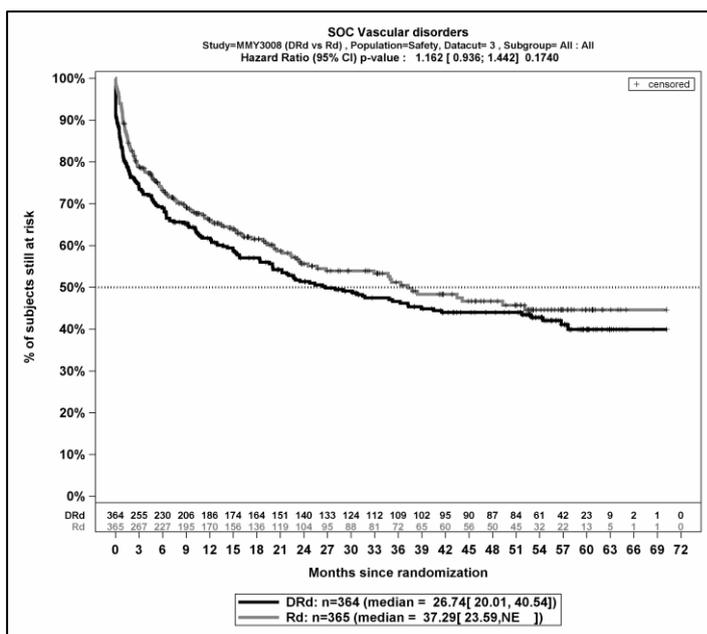
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



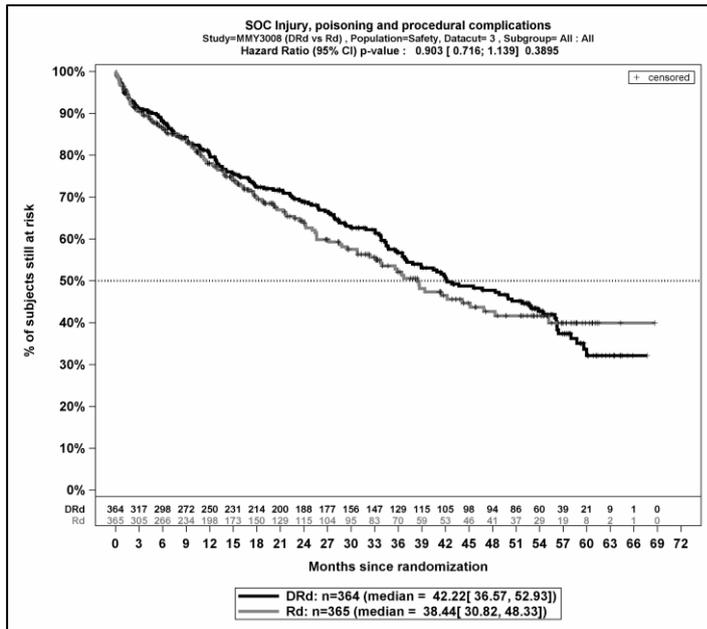
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



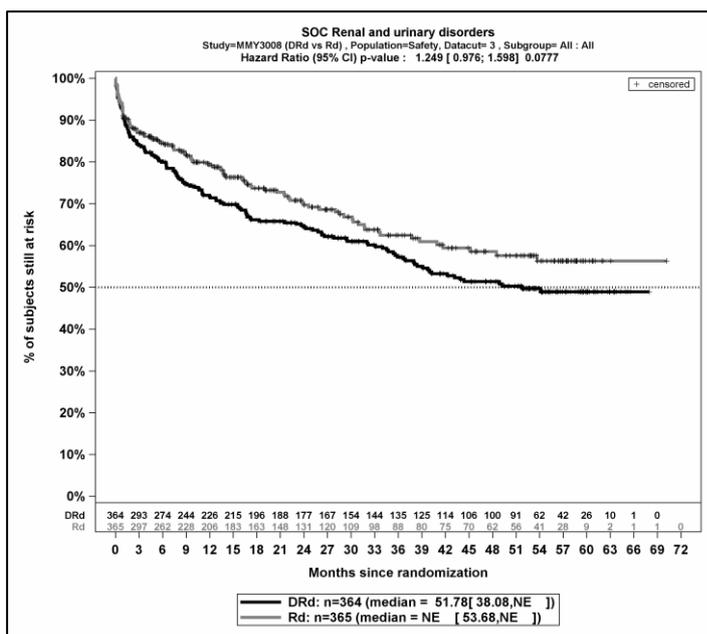
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 3. Datenschnitt



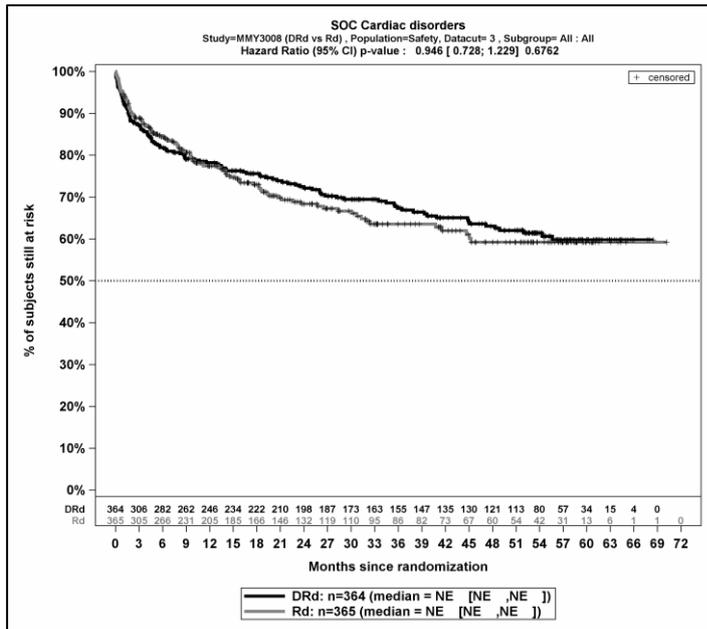
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



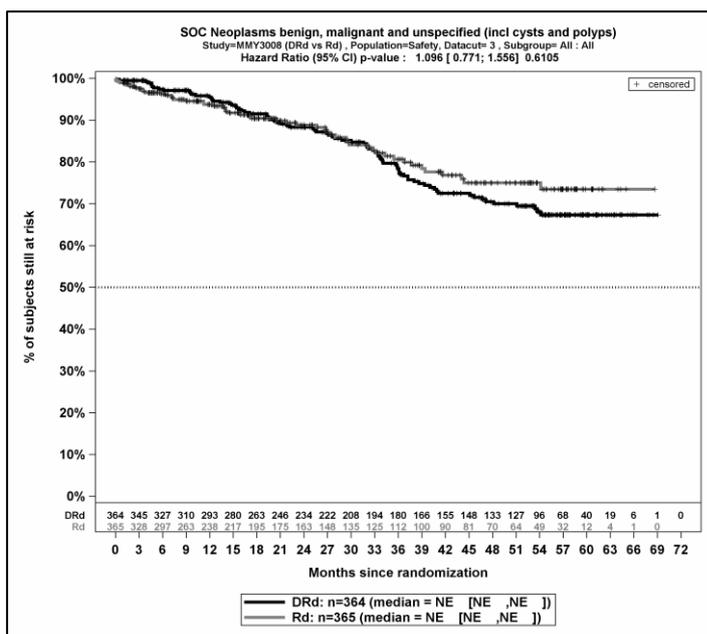
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



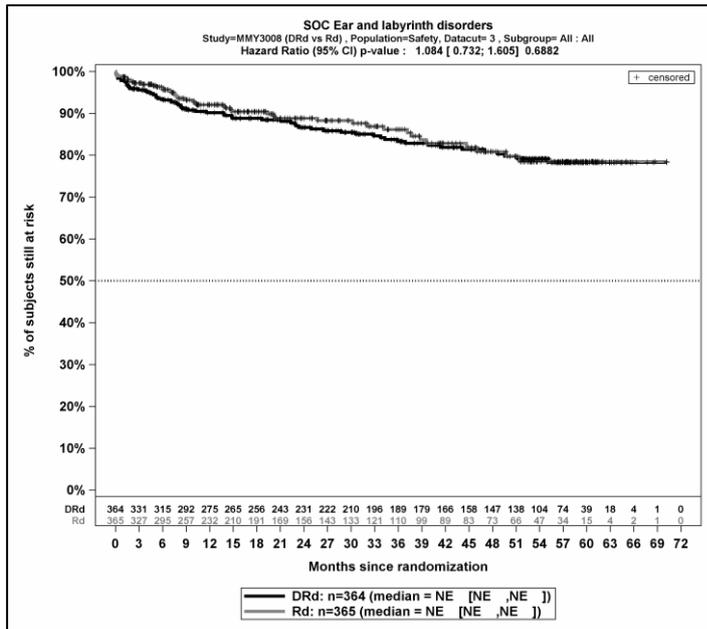
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



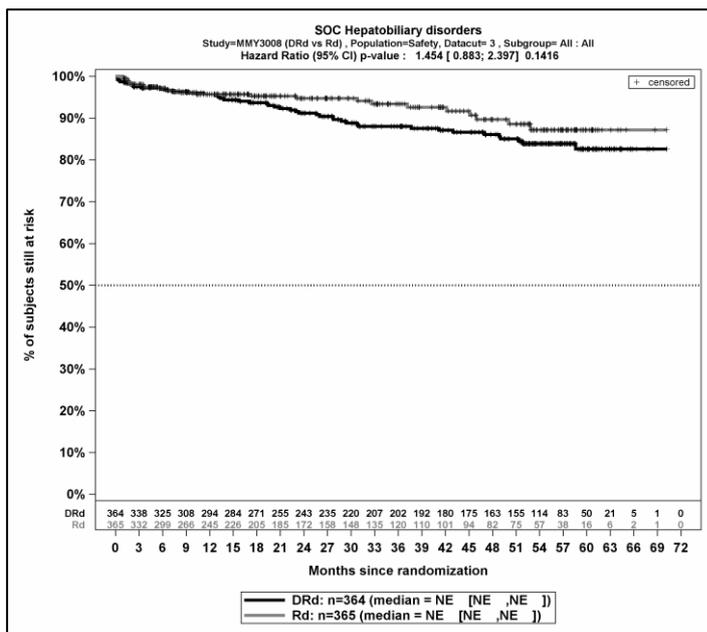
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



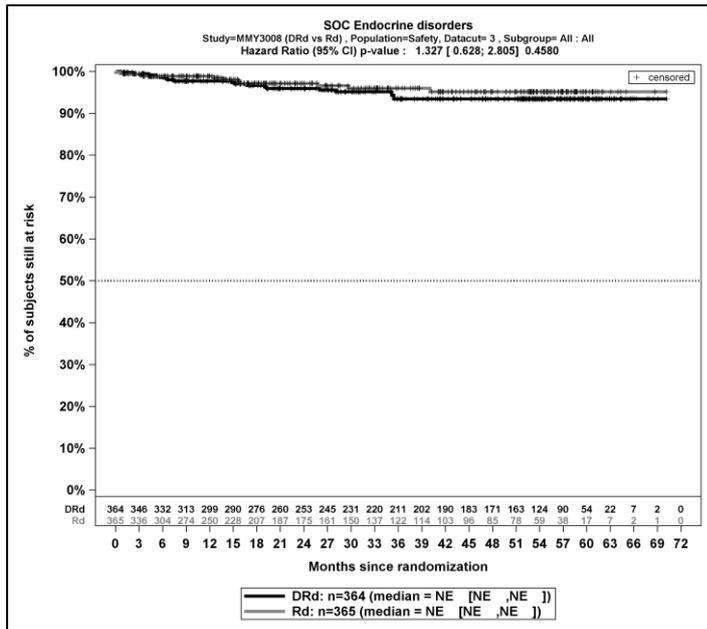
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt



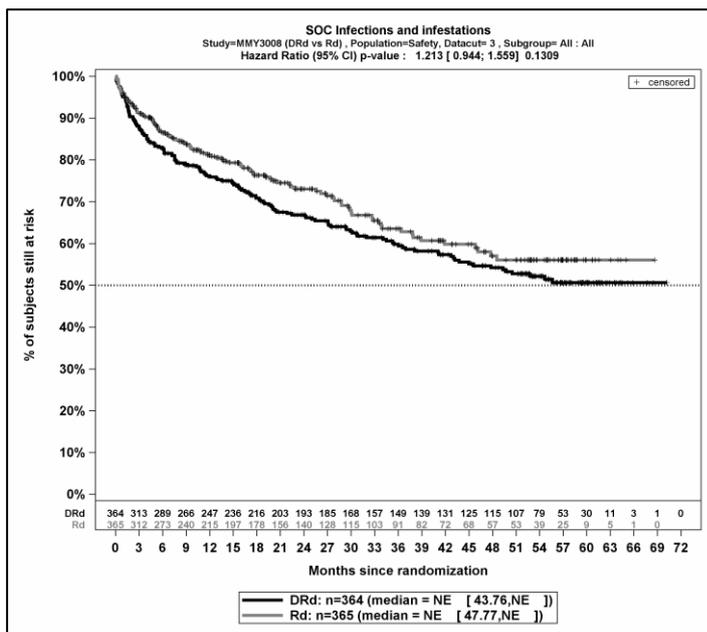
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 3. Datenschnitt



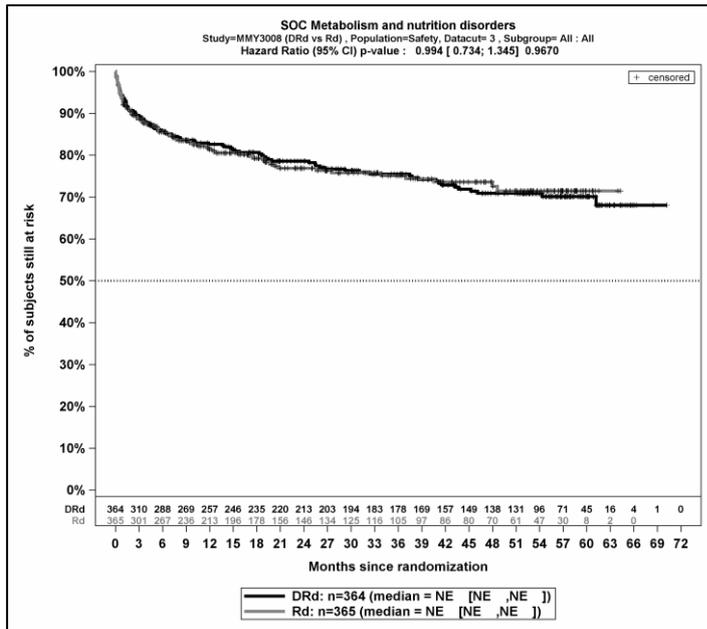
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



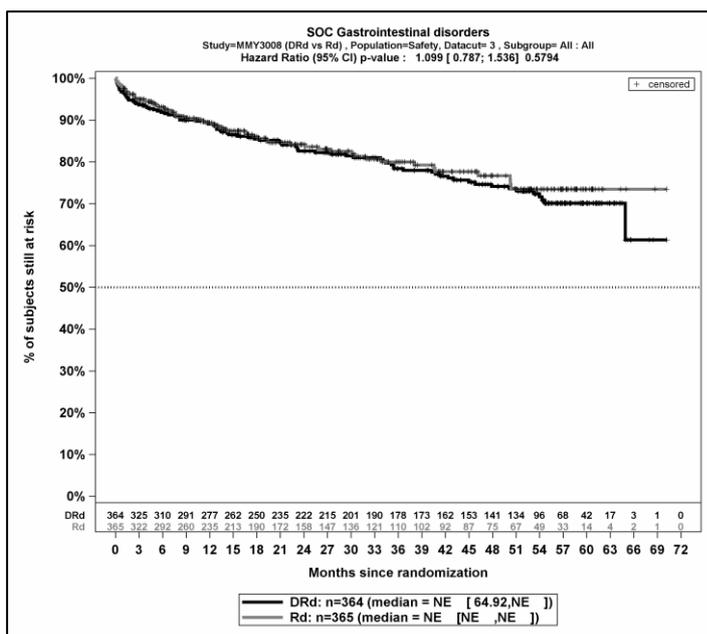
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Endokrine Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



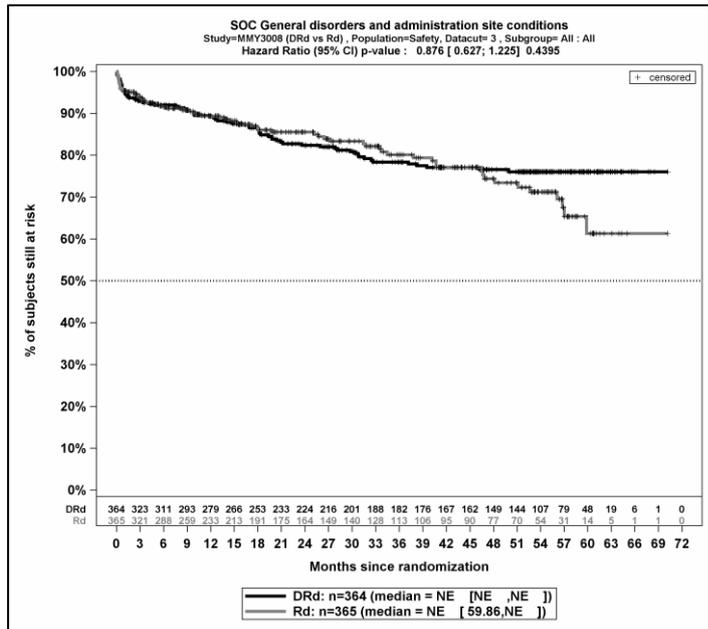
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



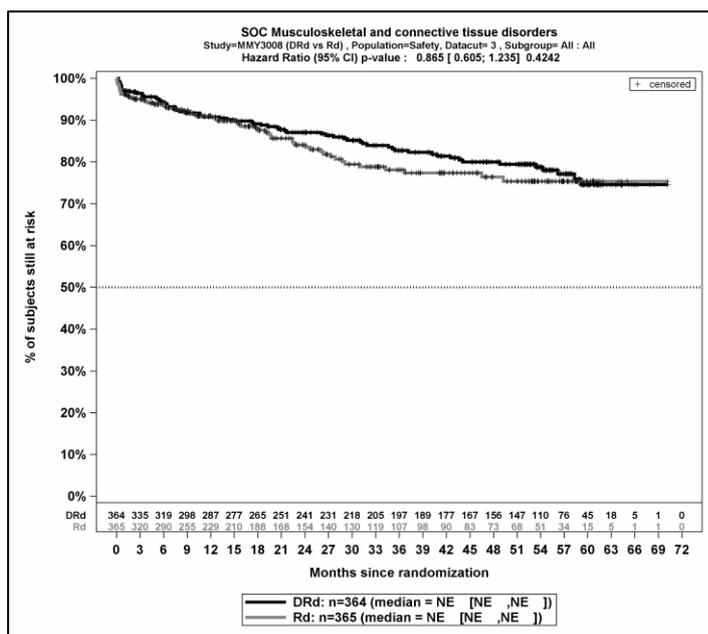
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



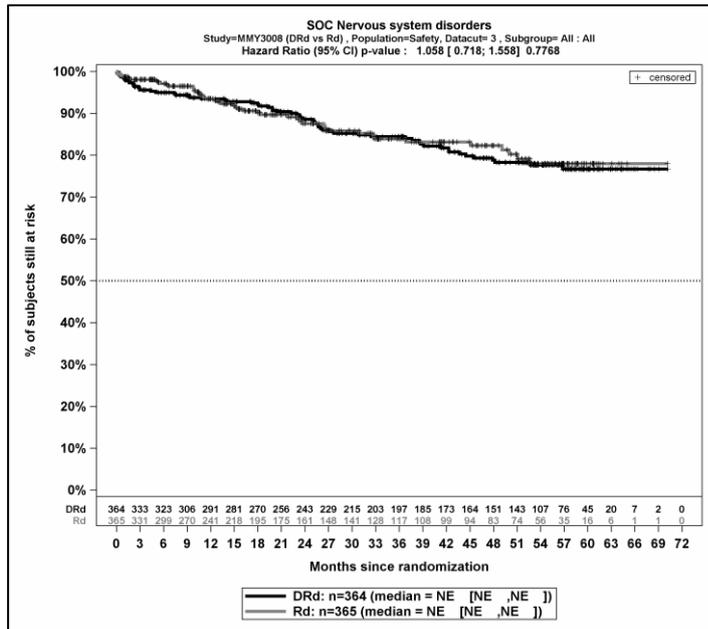
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt



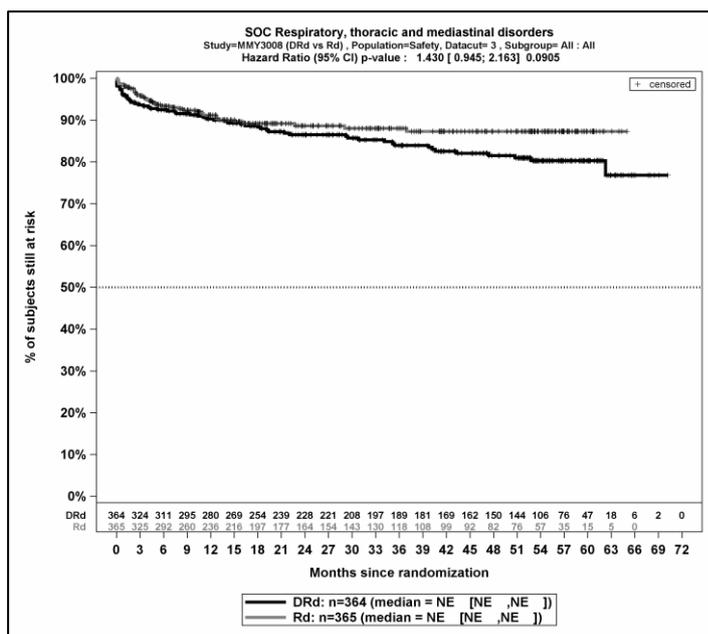
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt



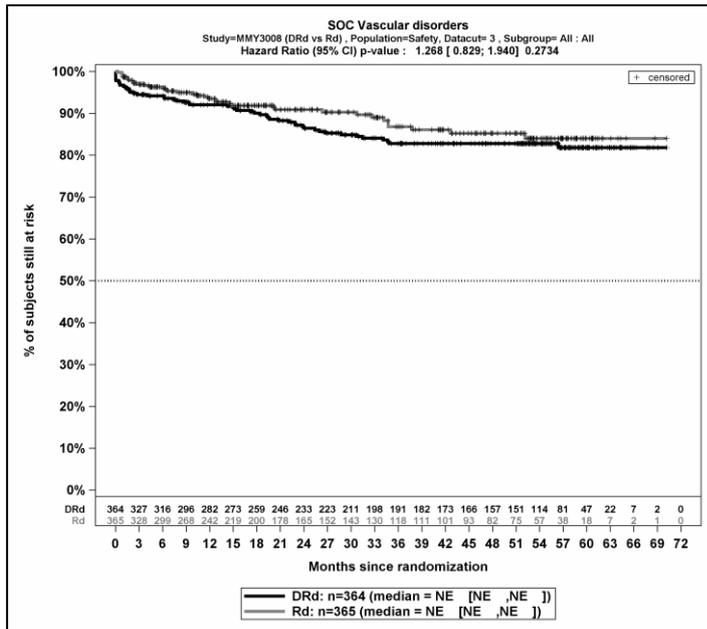
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



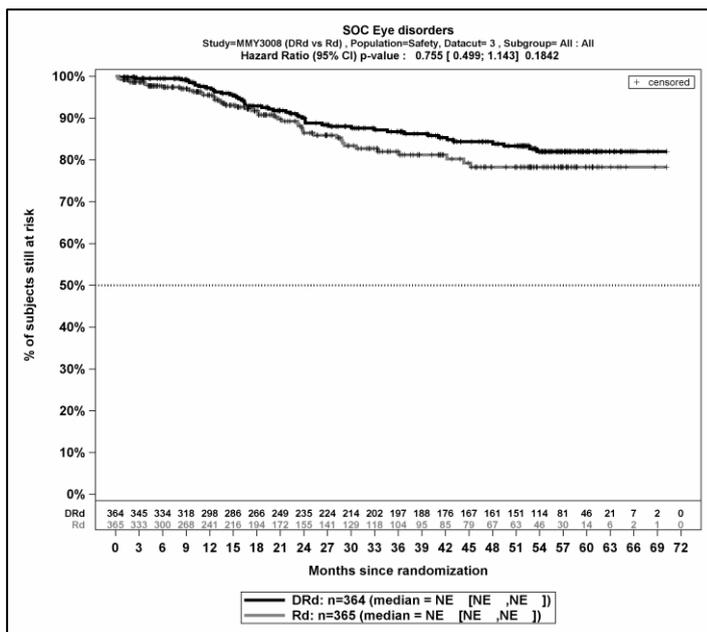
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



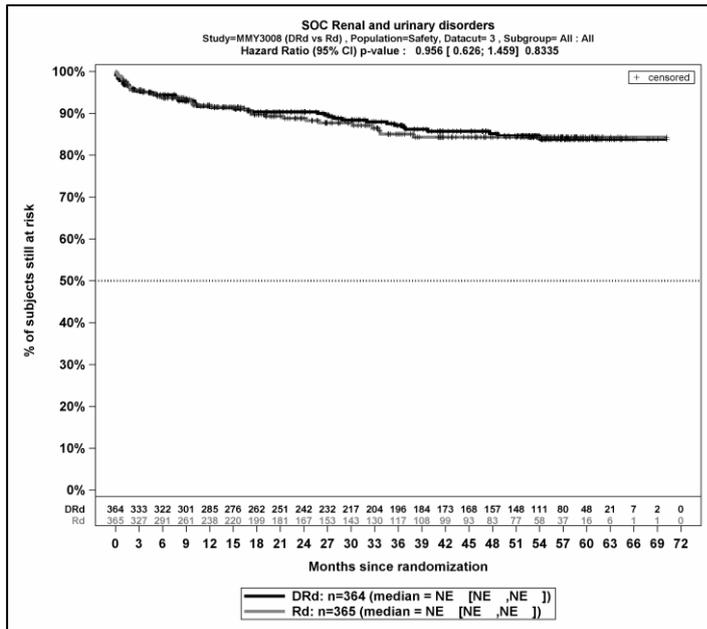
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt



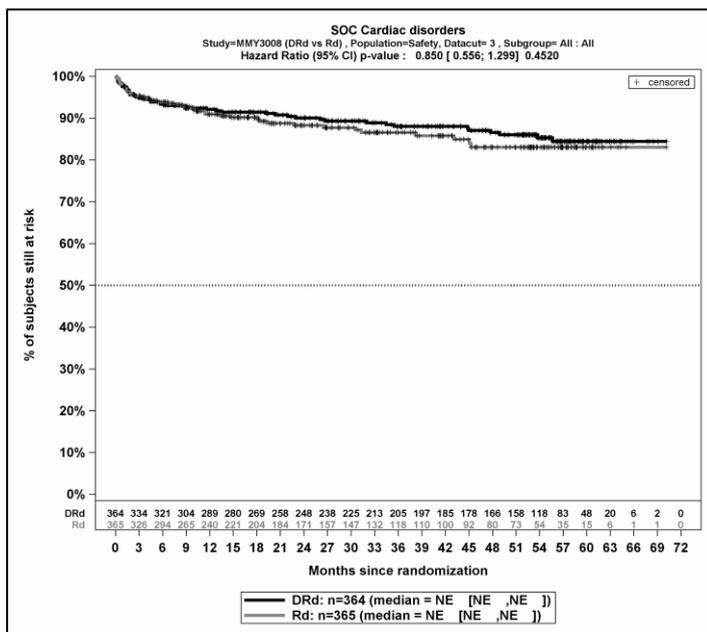
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



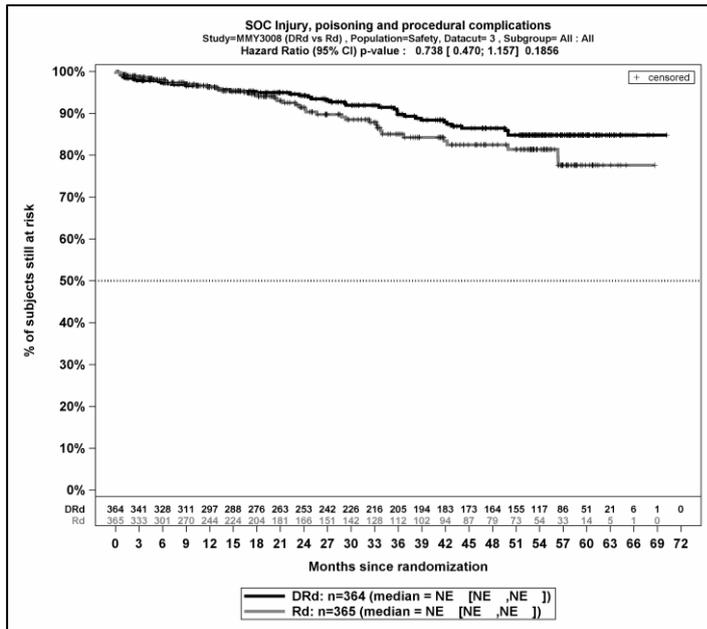
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



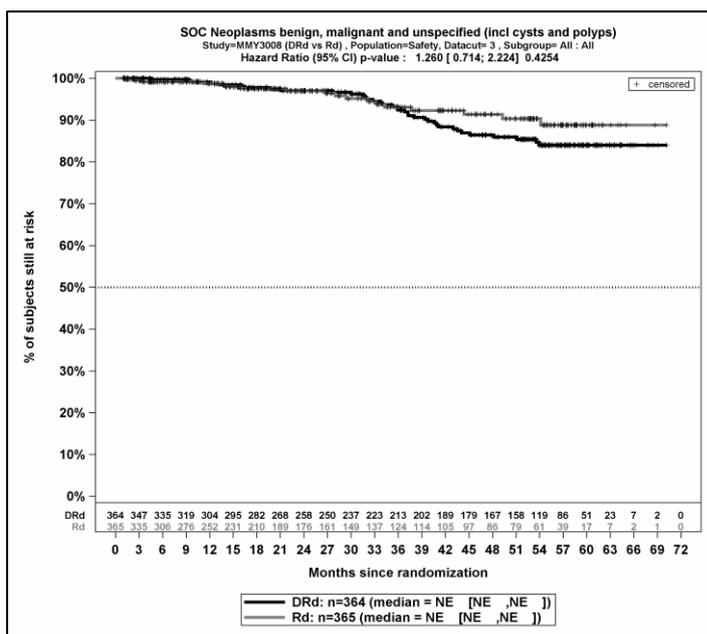
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



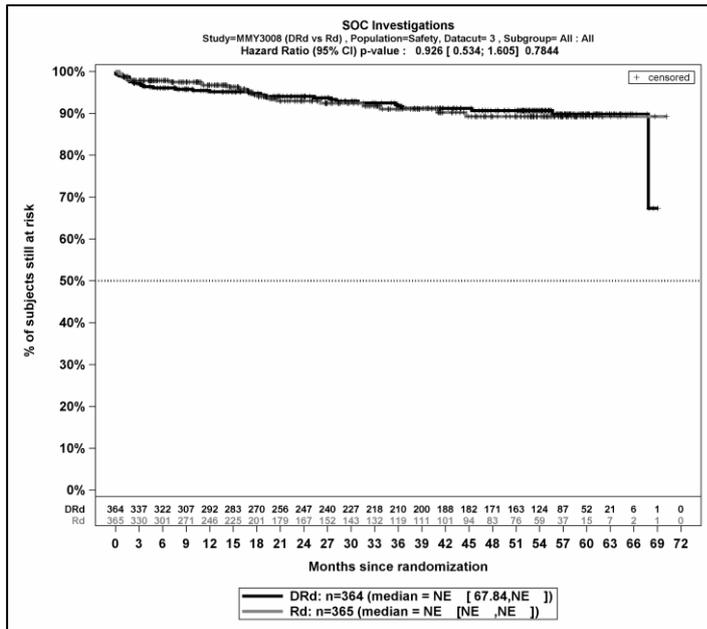
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



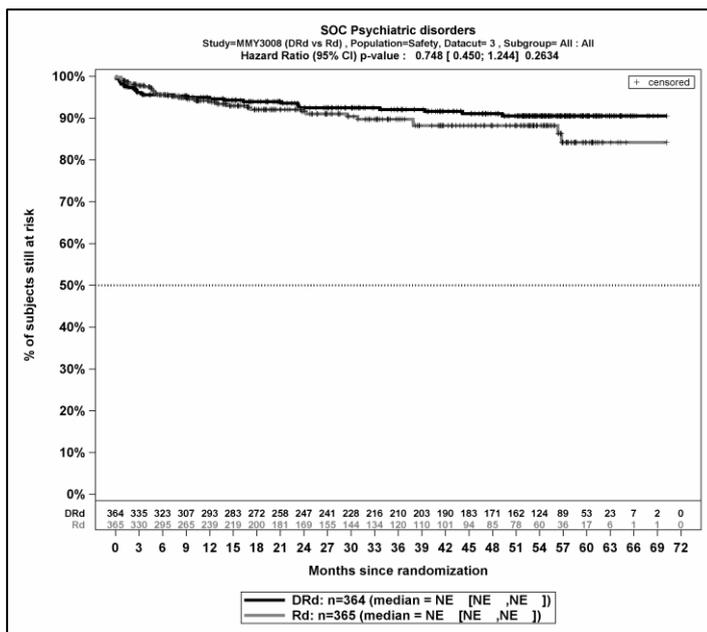
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



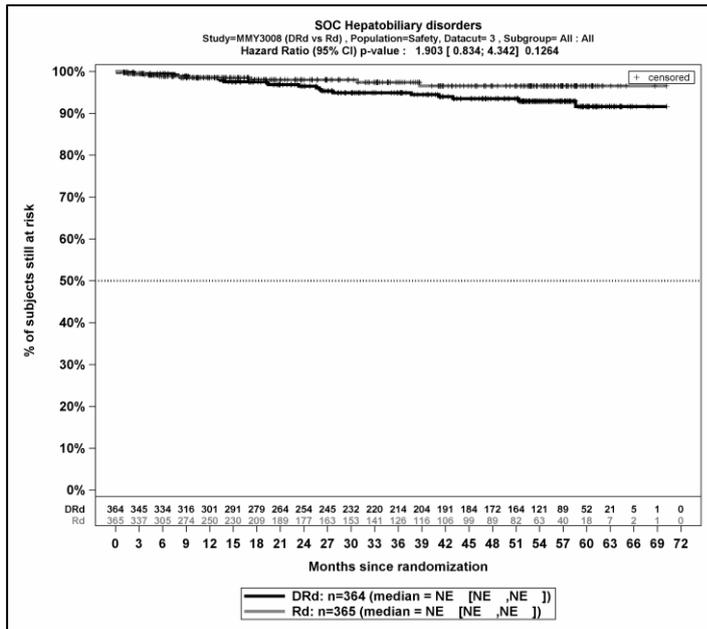
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt



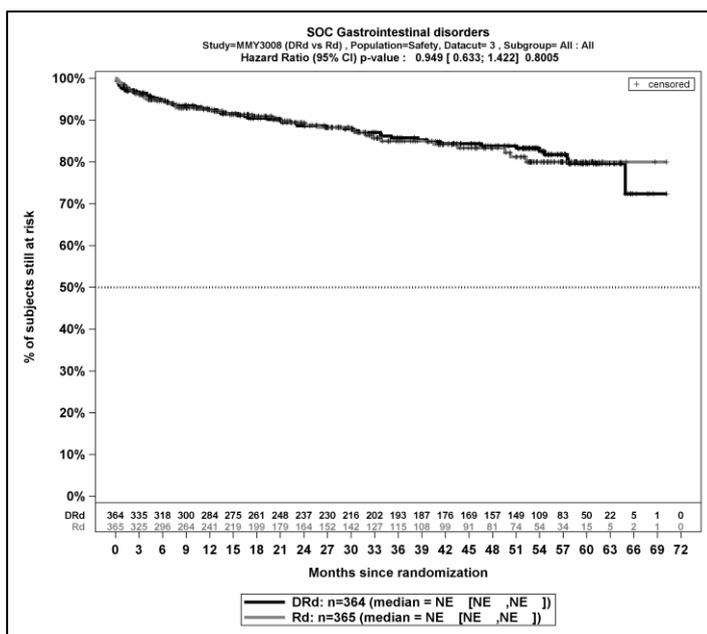
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



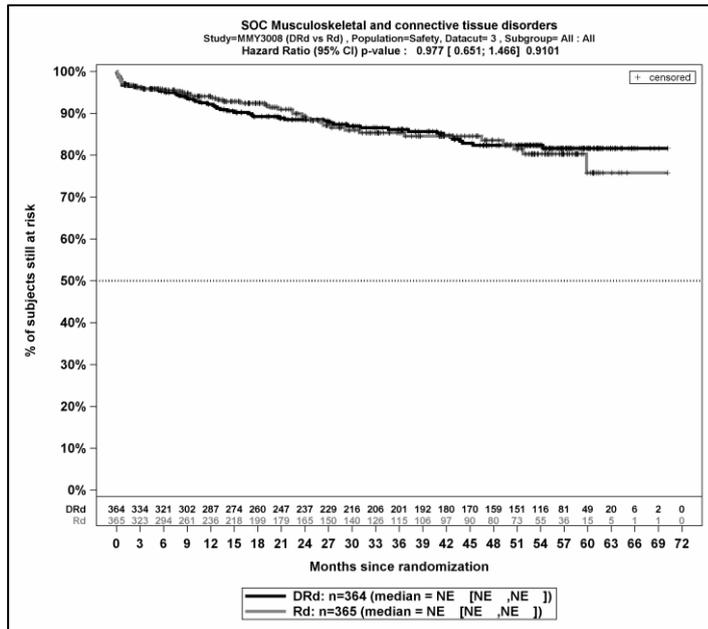
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



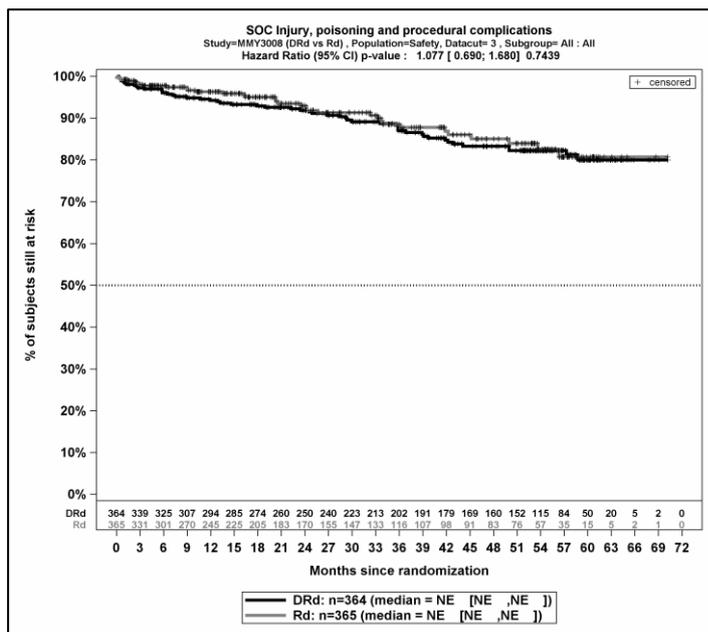
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



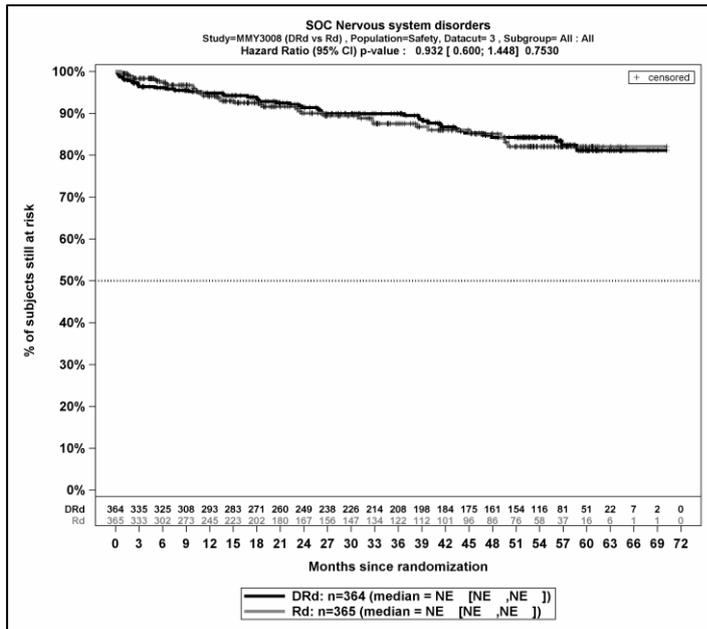
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt



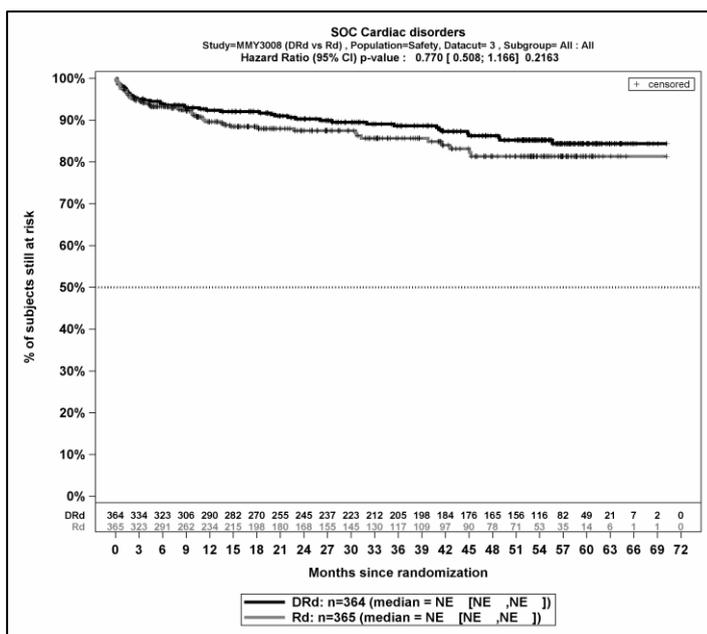
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



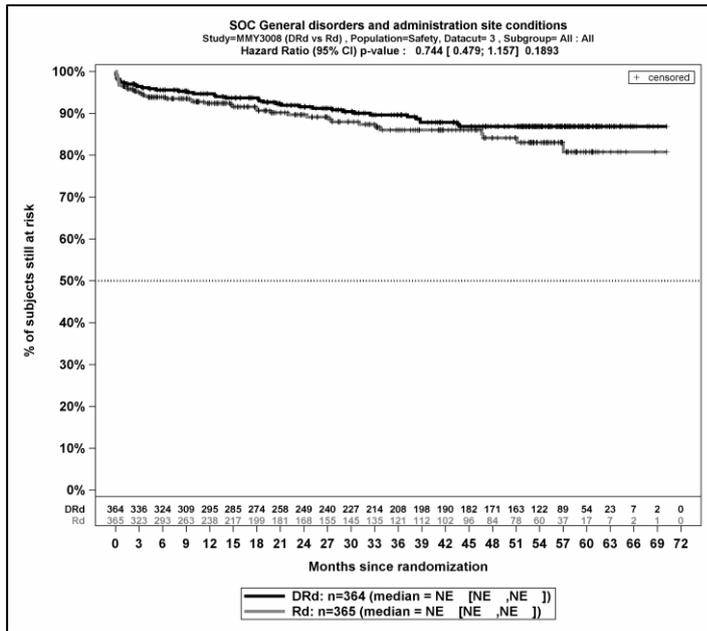
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



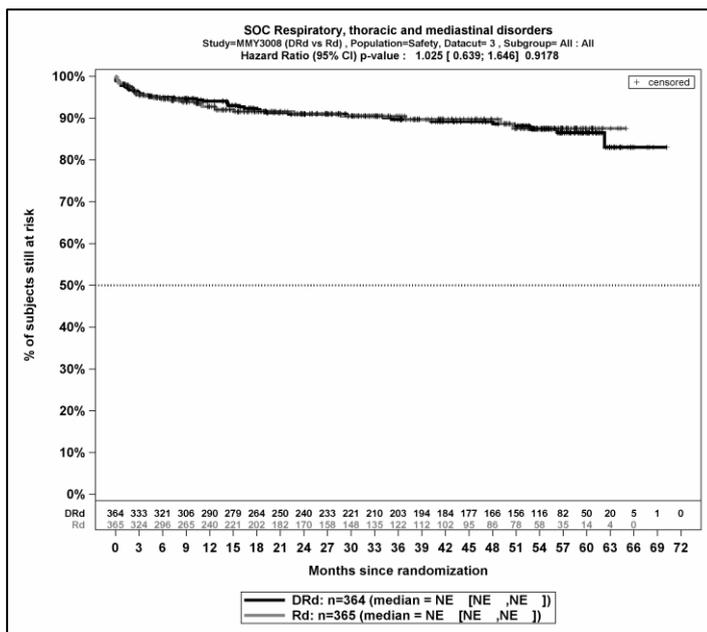
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



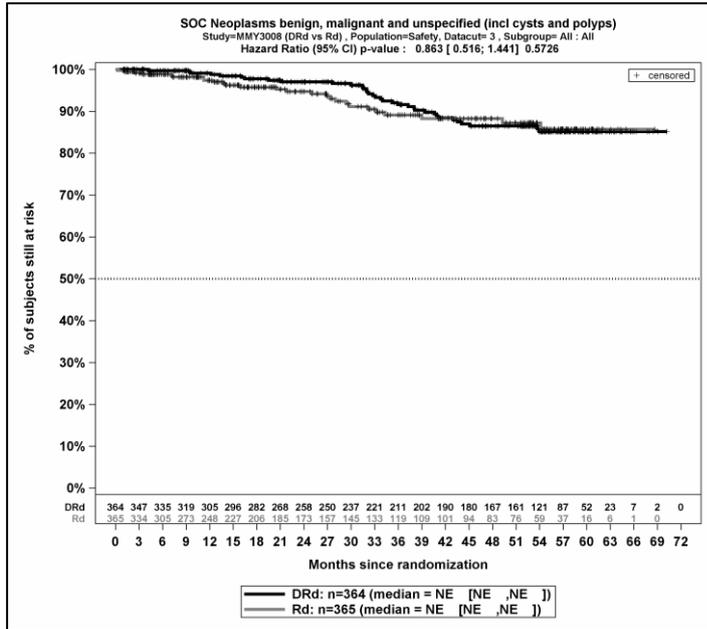
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



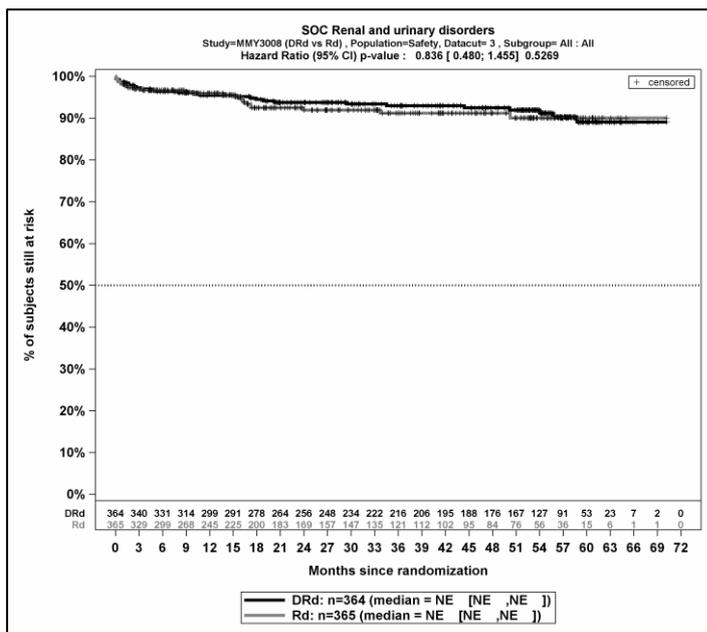
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt



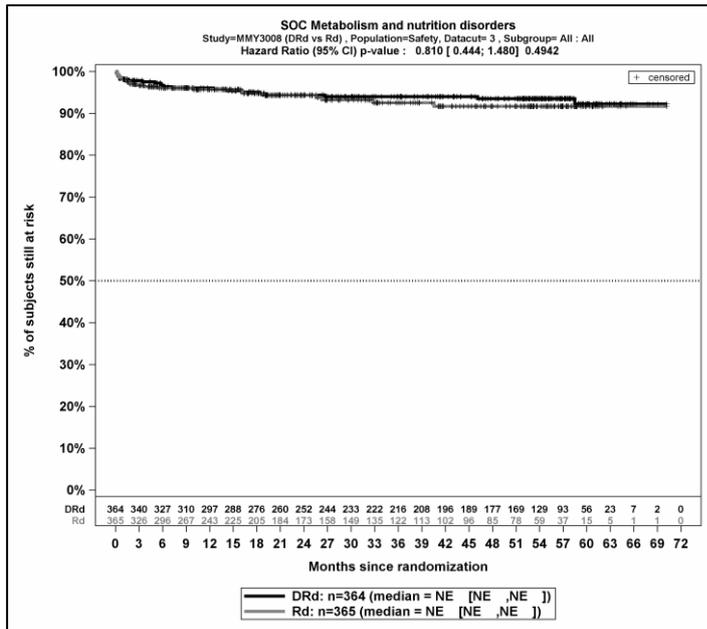
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt



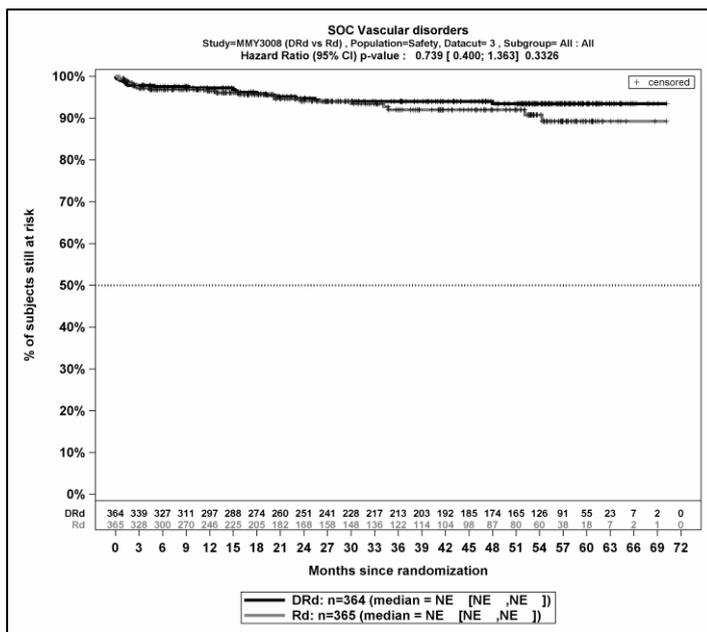
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt



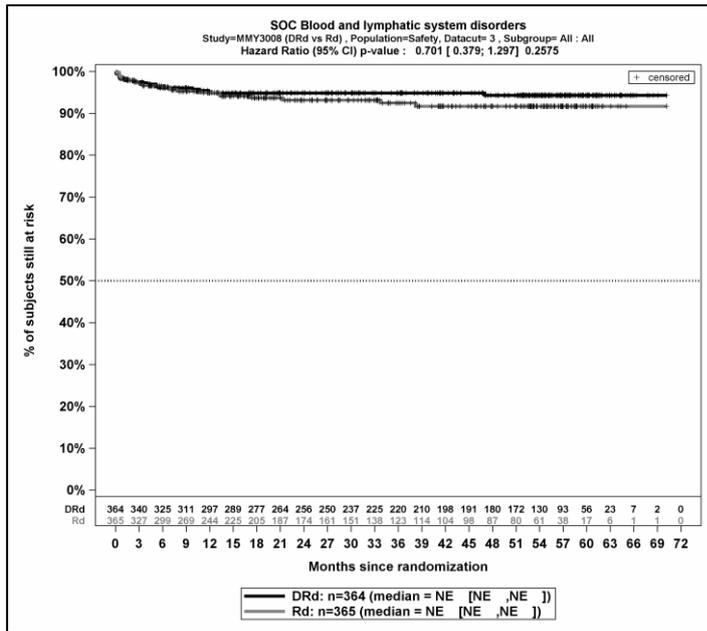
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



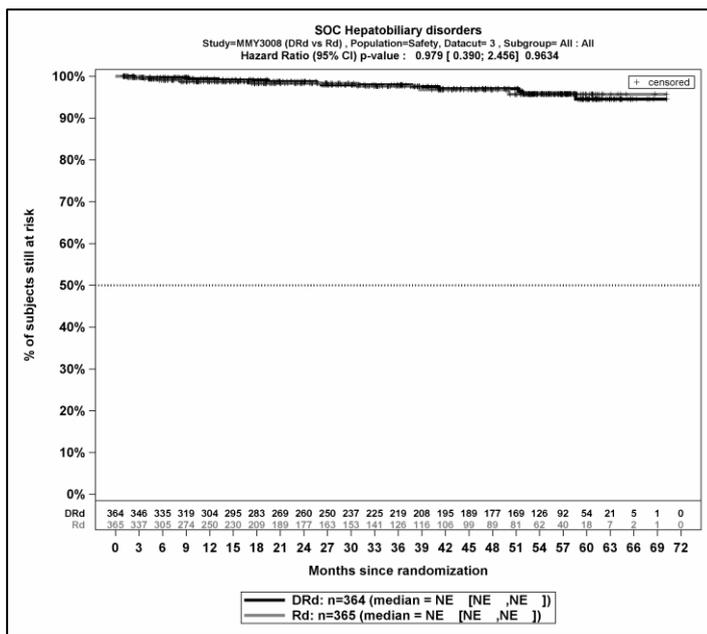
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



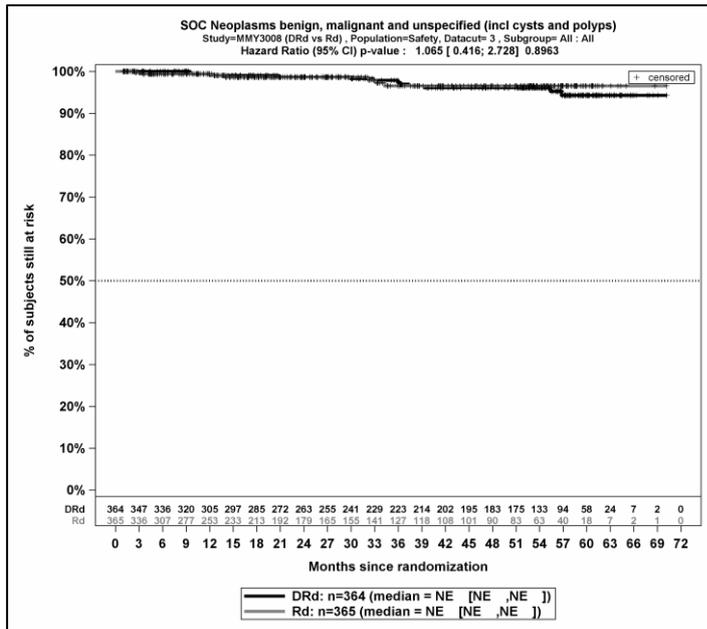
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



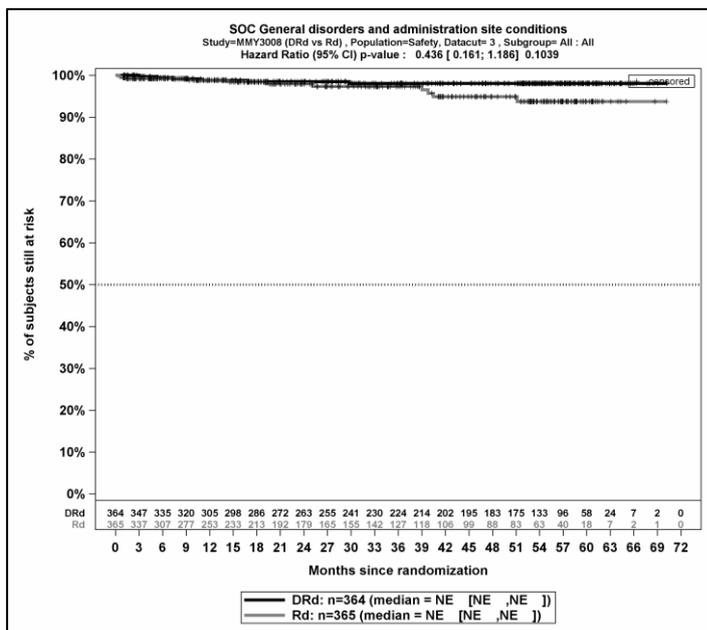
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



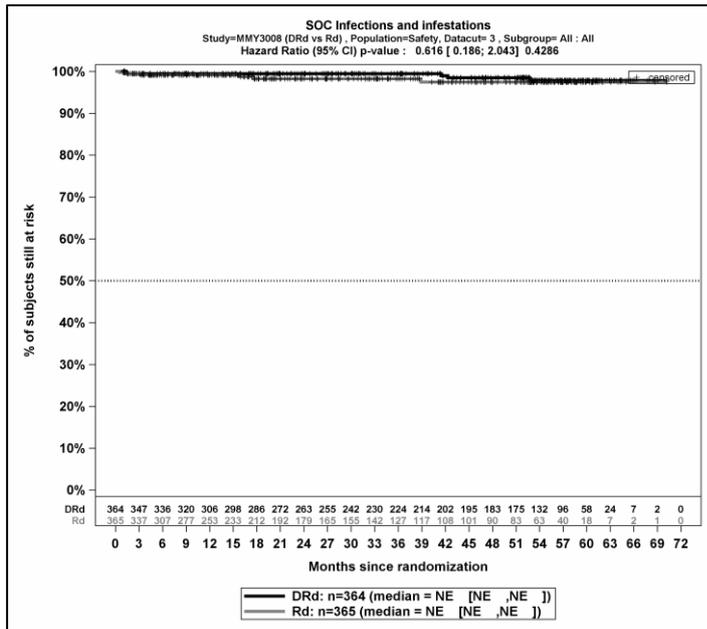
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



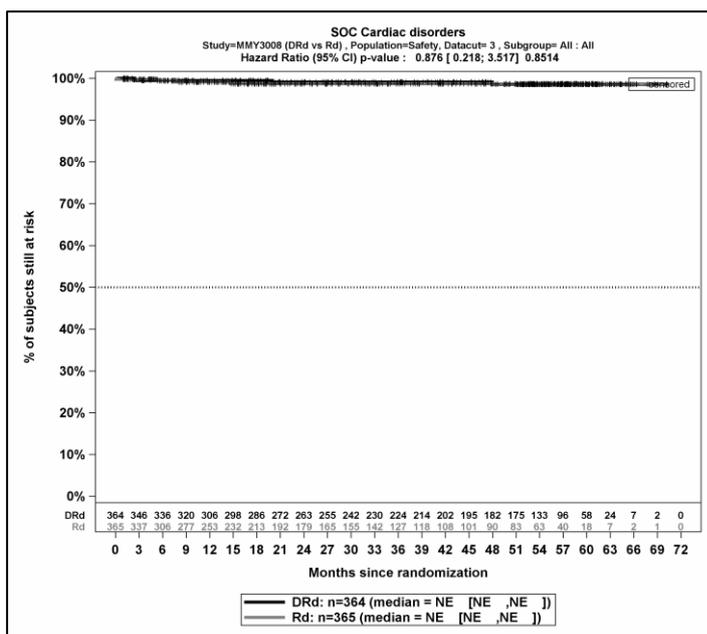
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt



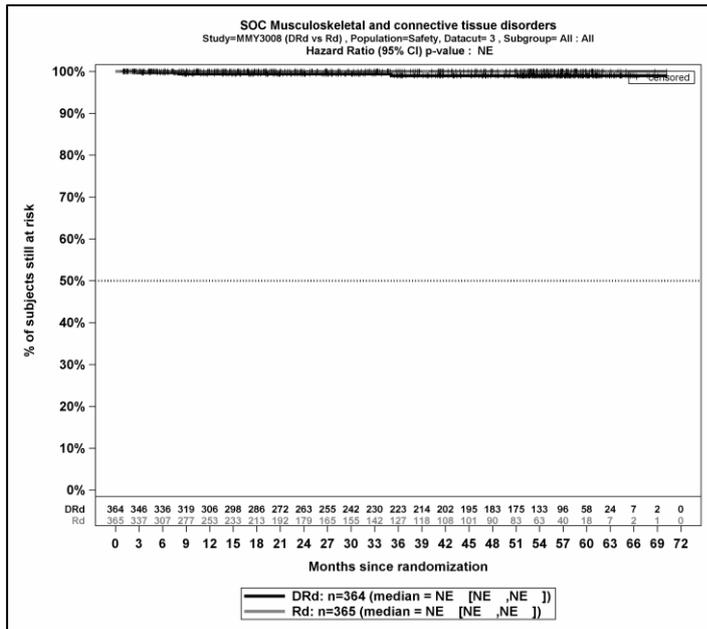
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt



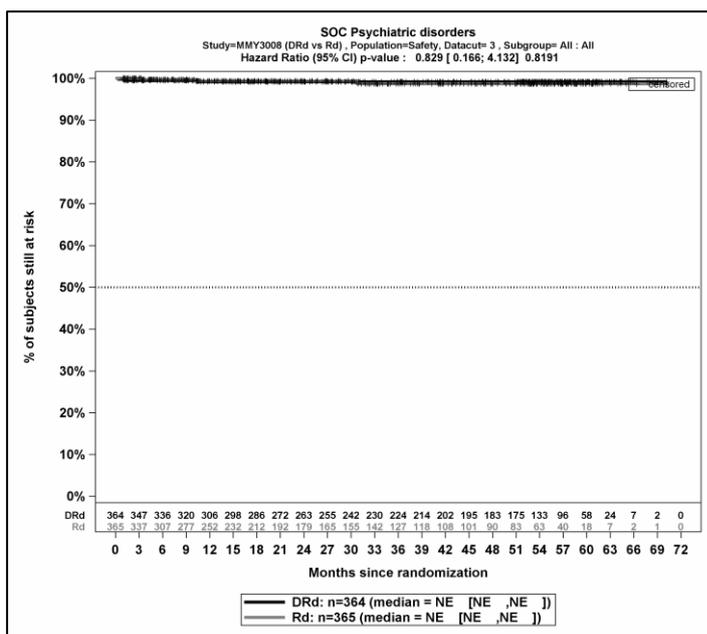
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



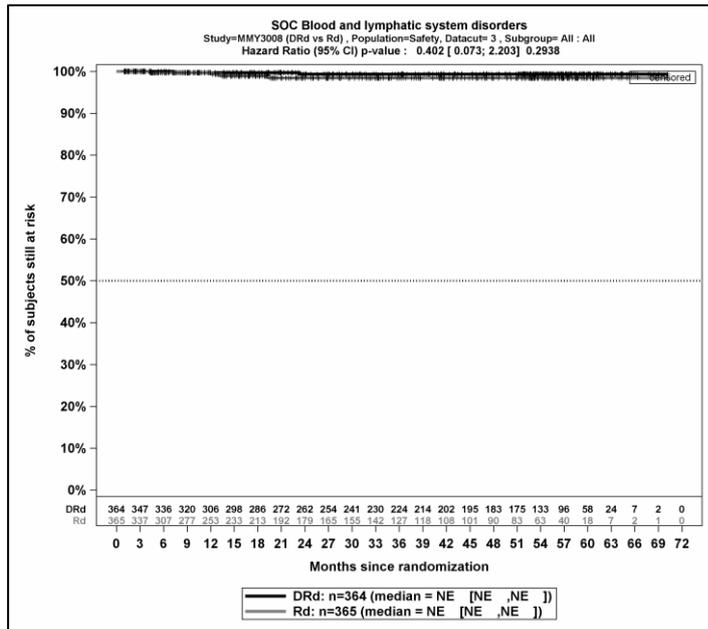
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



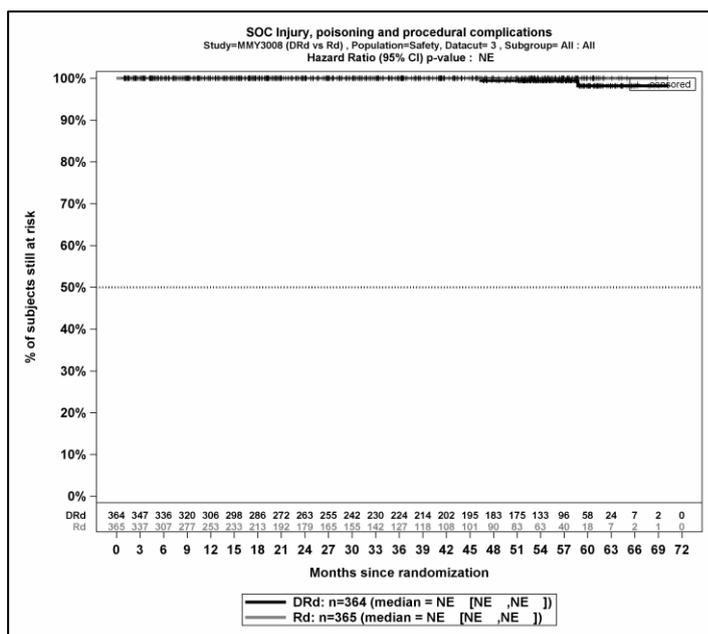
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



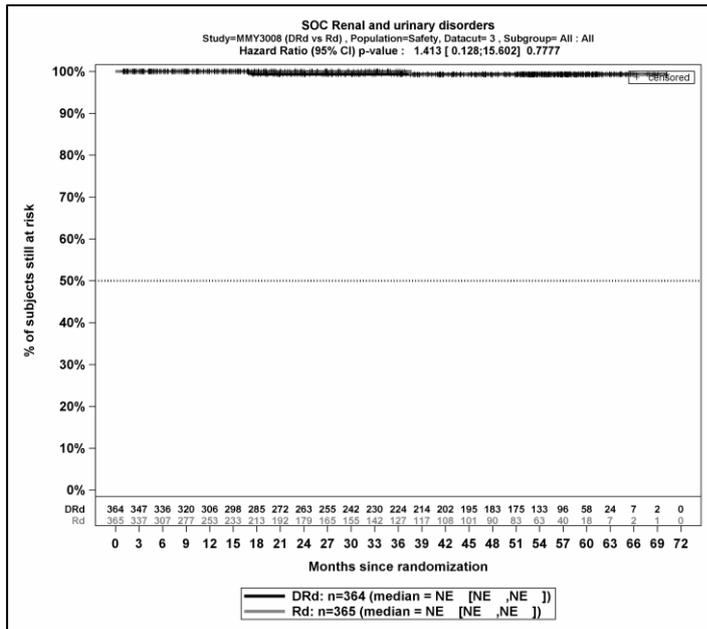
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



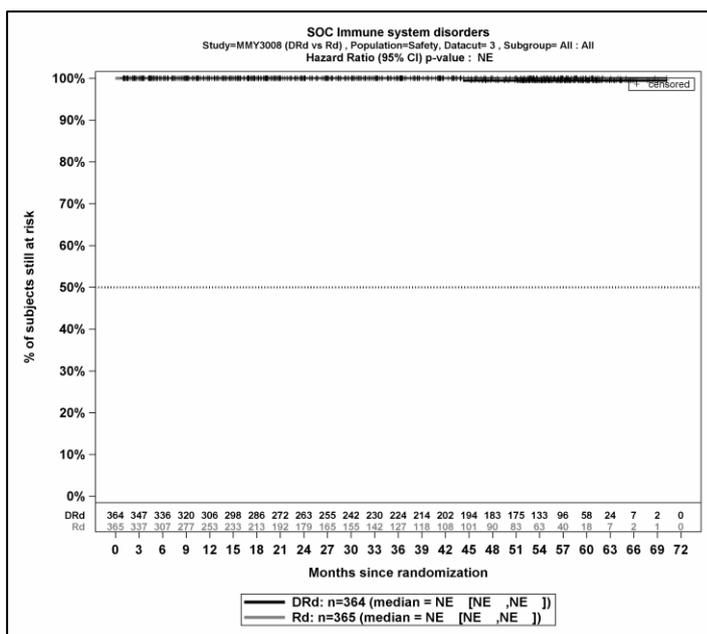
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



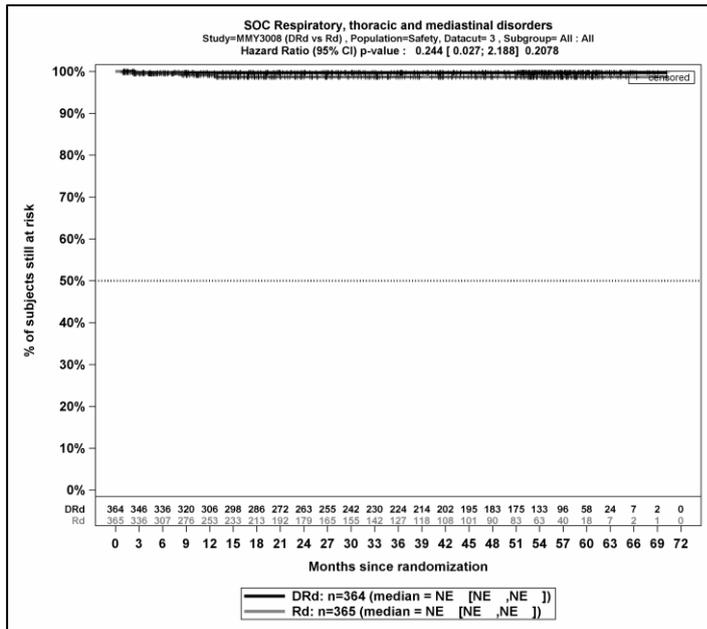
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



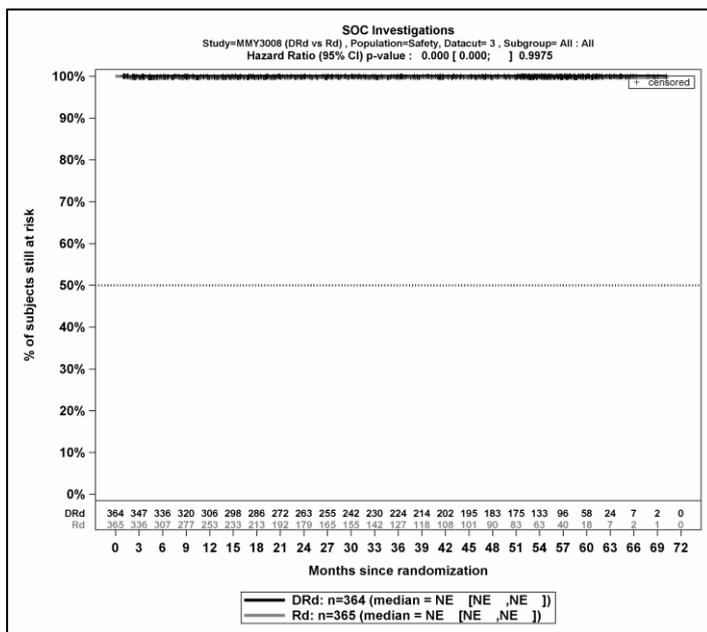
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



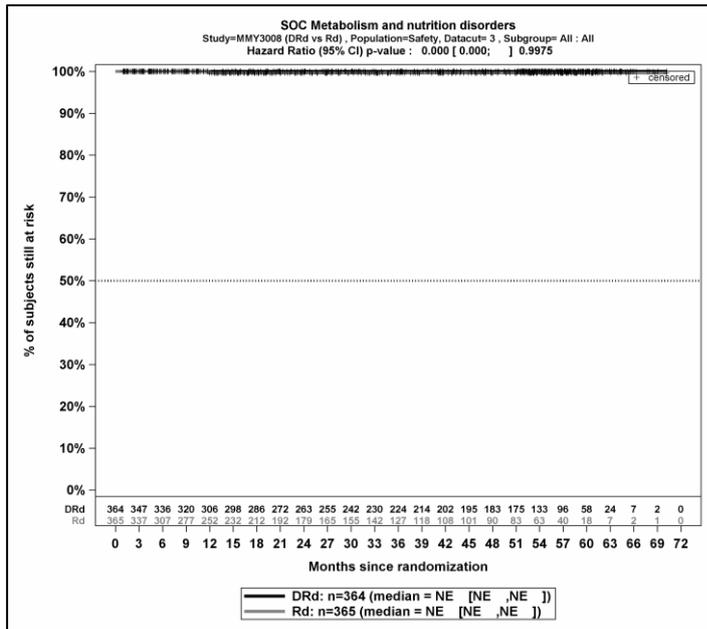
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



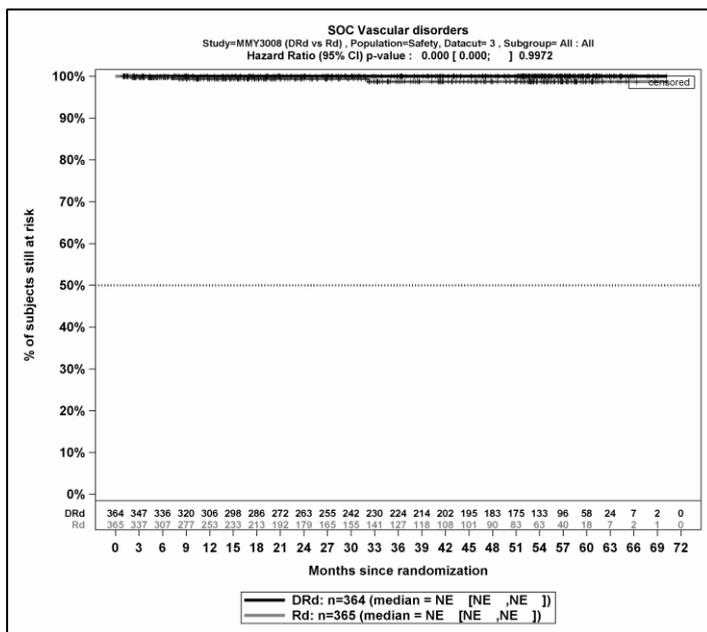
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum, Safety-Population, 3. Datenschnitt



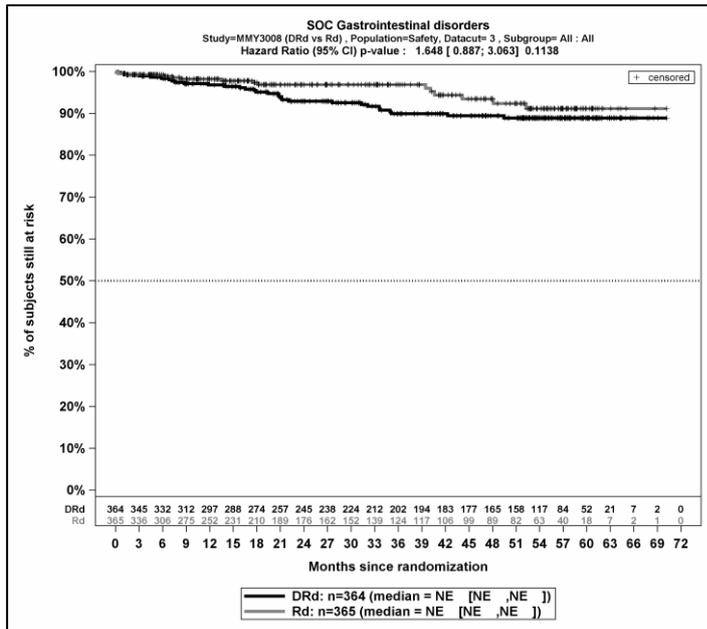
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



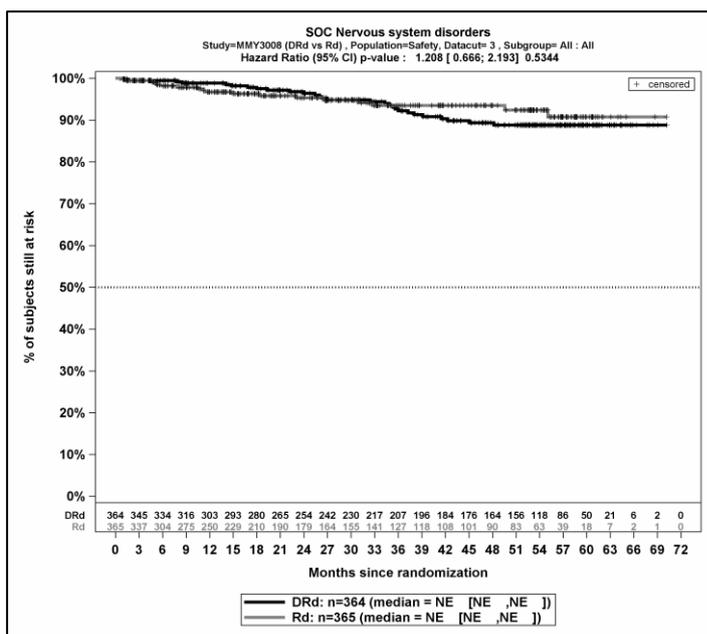
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



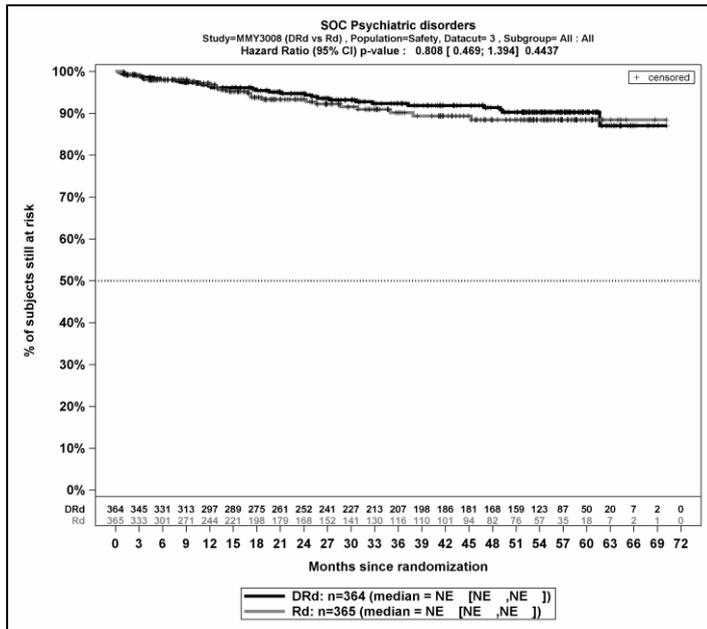
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



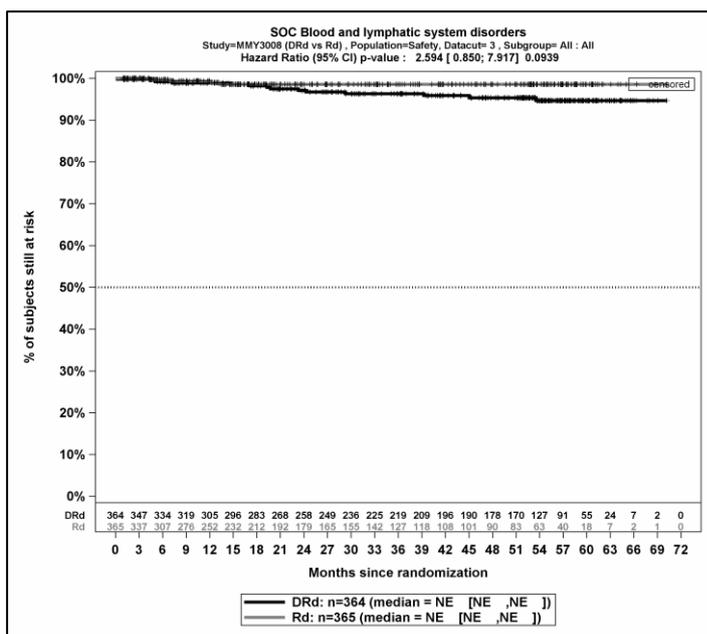
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt



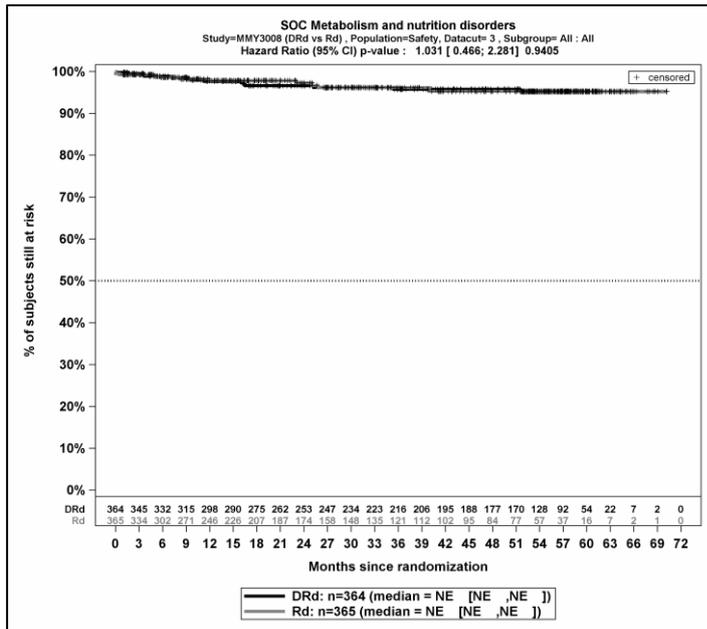
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



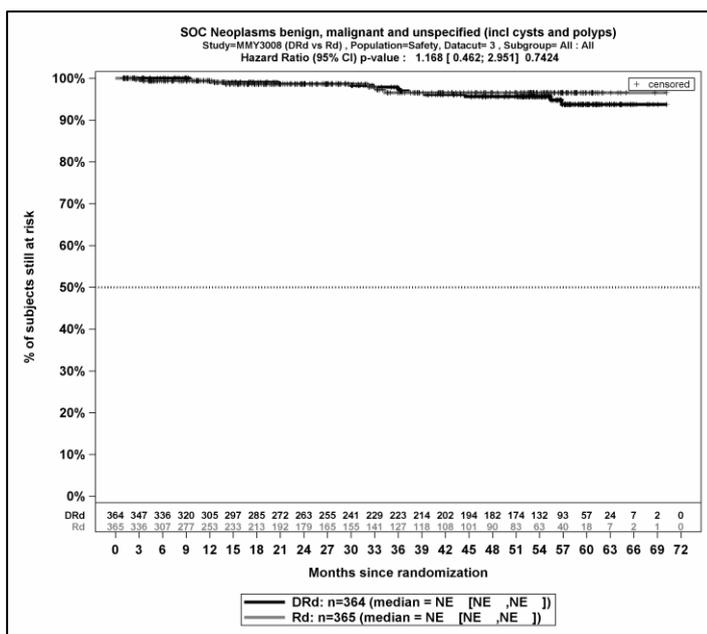
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



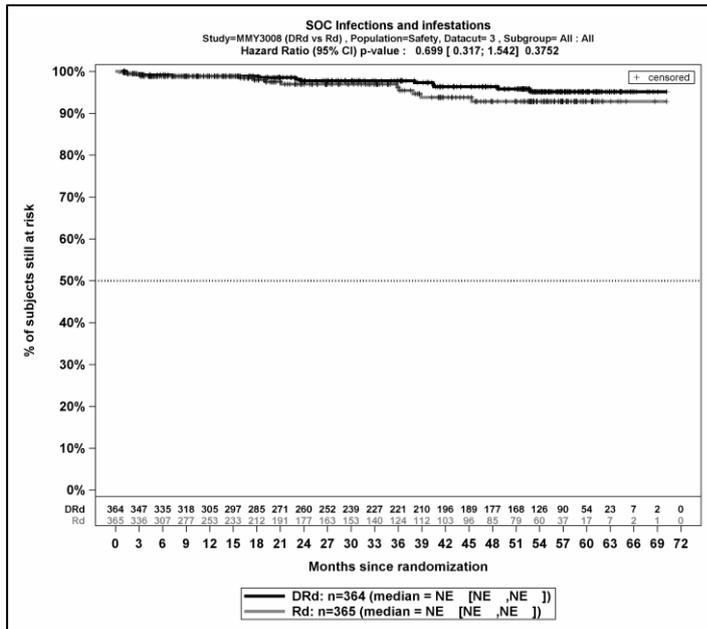
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



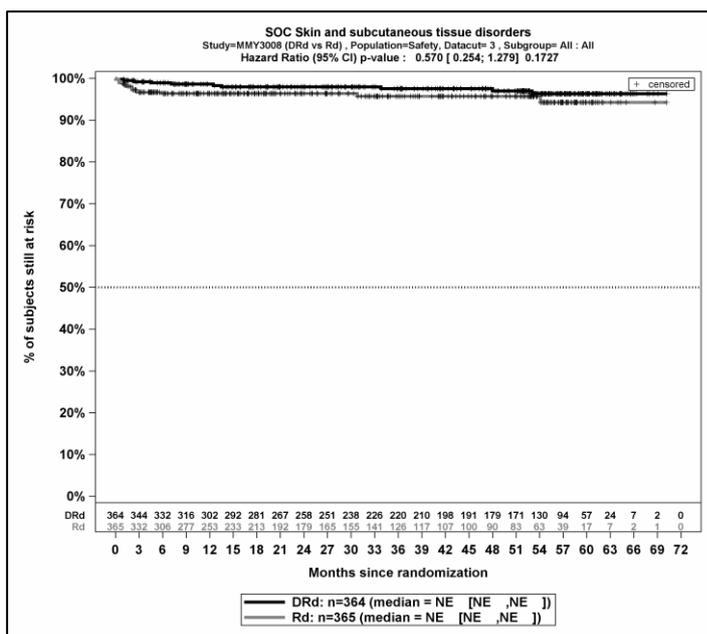
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



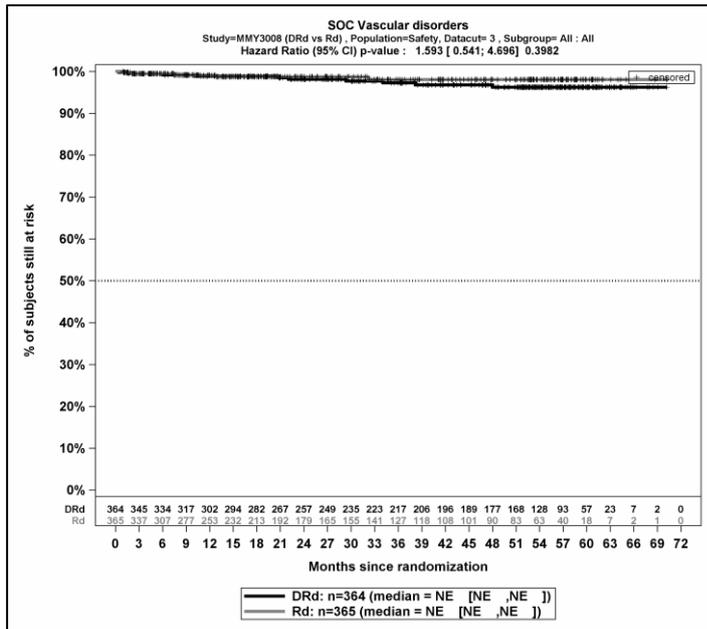
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt



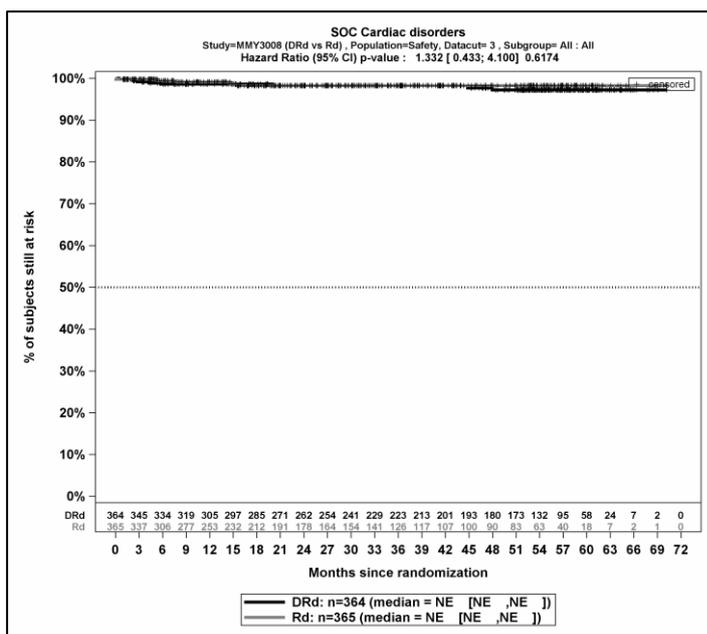
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



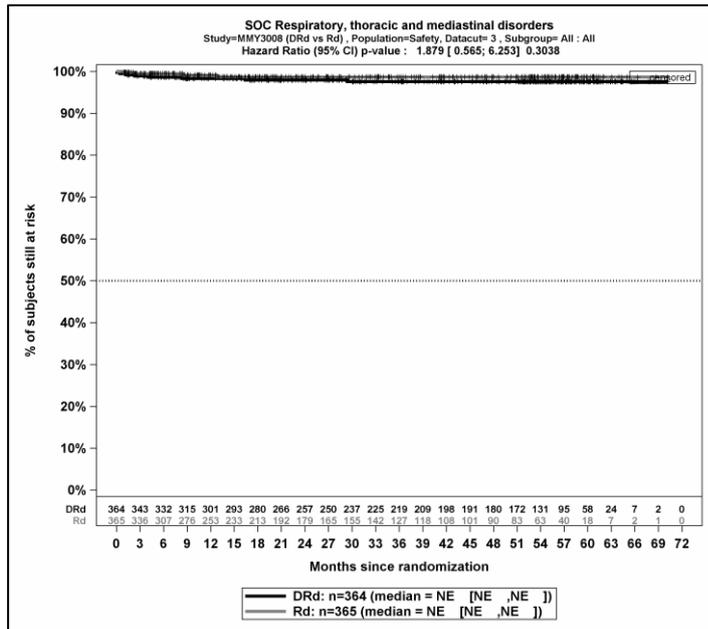
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 3. Datenschnitt



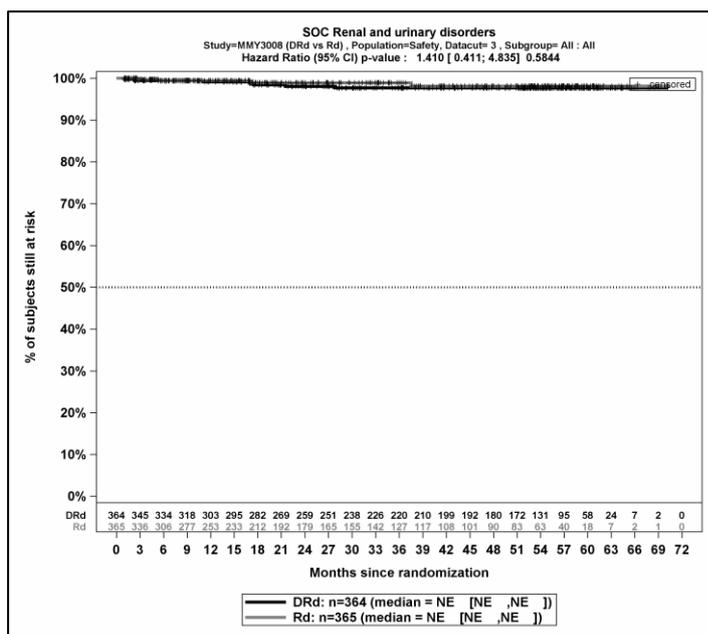
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



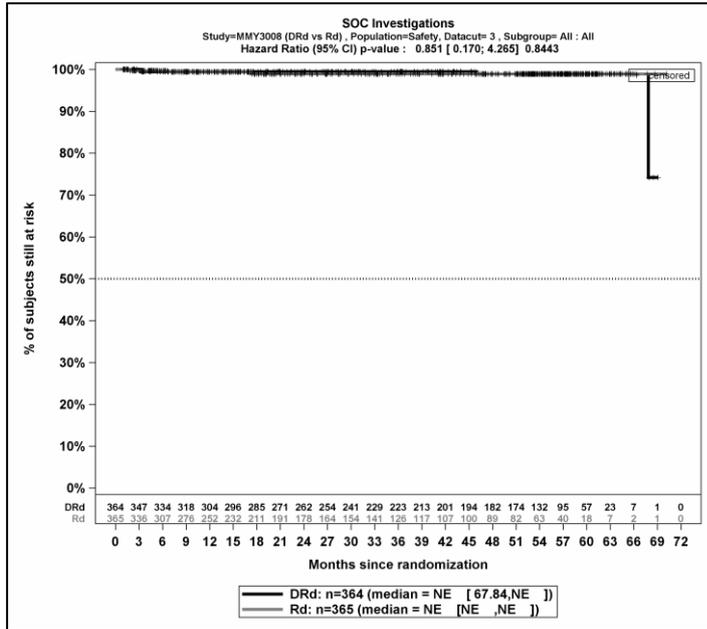
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



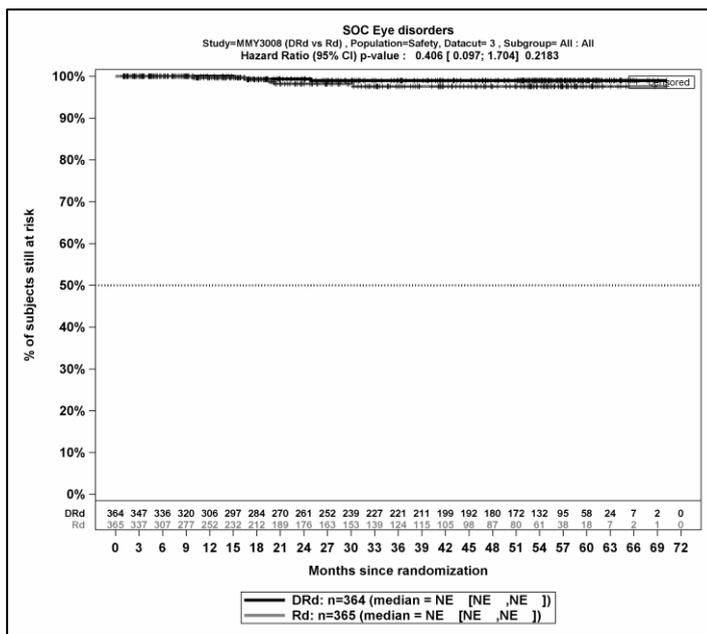
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt



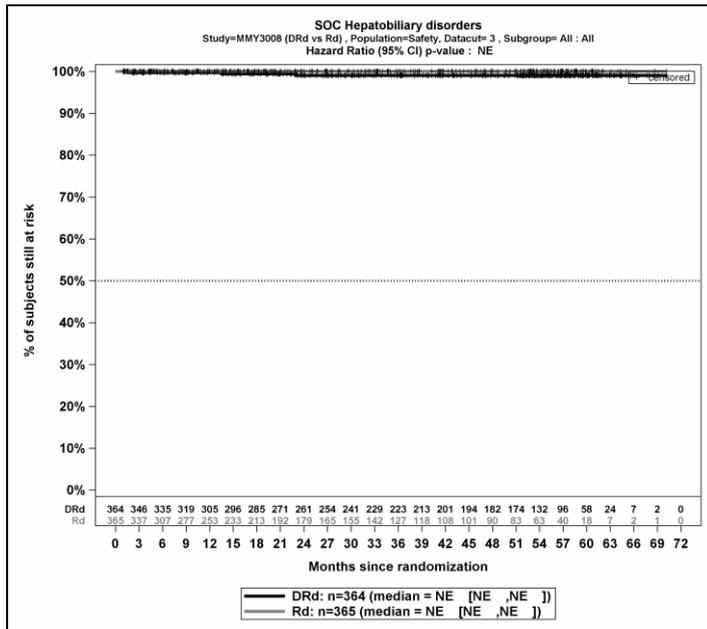
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



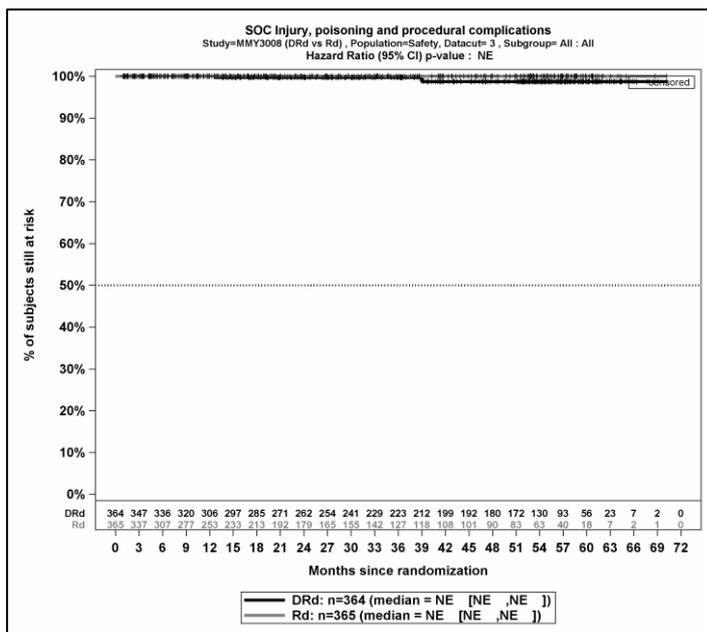
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



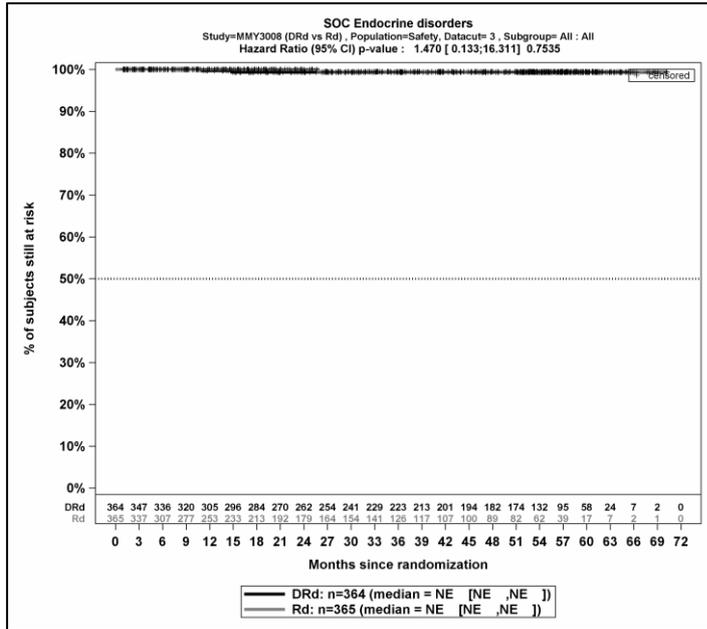
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



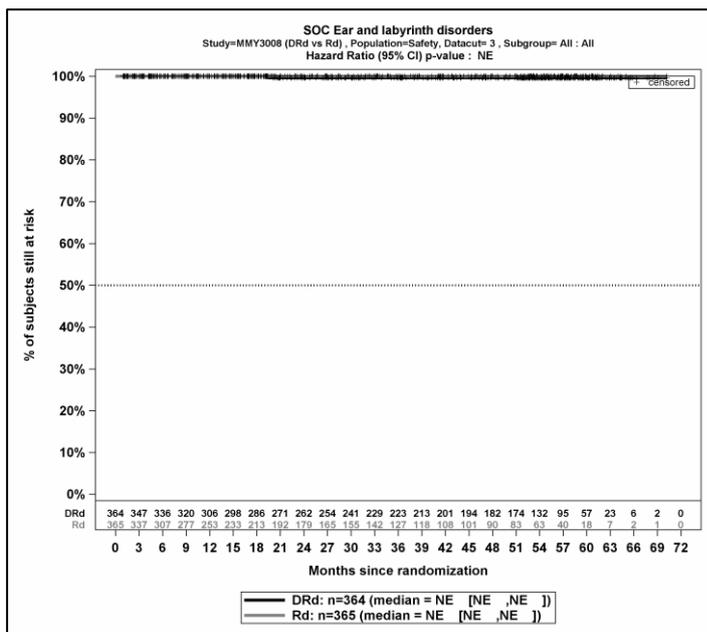
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



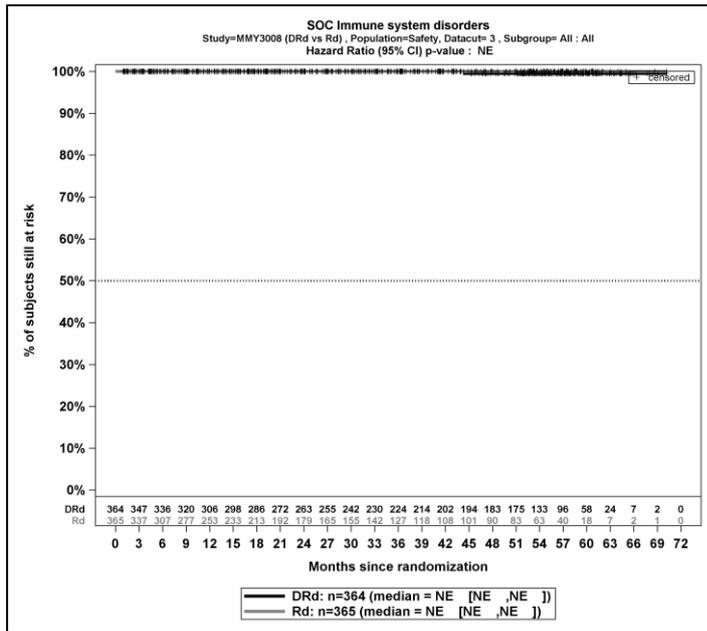
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



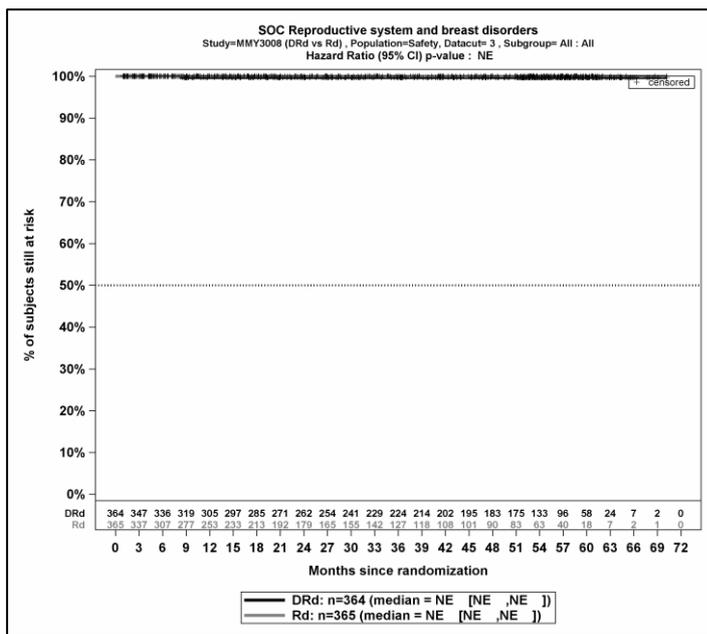
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Endokrine Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths, Safety-Population, 3. Datenschnitt

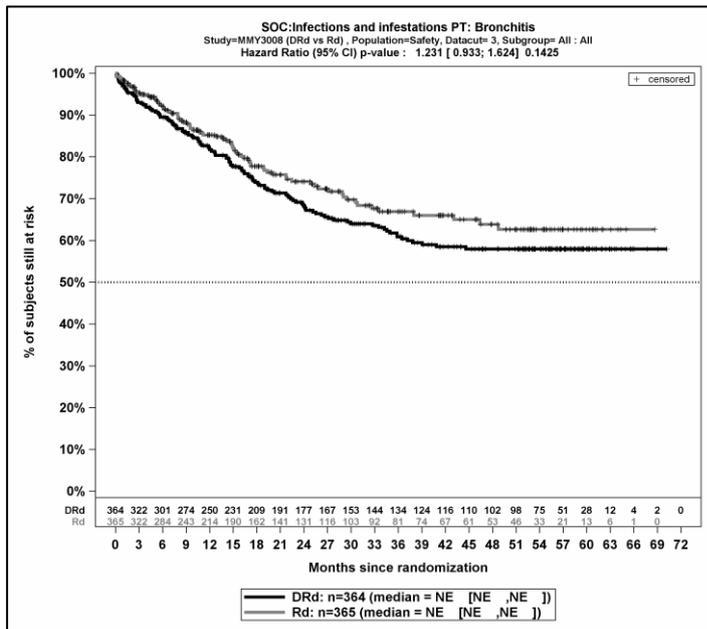


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt

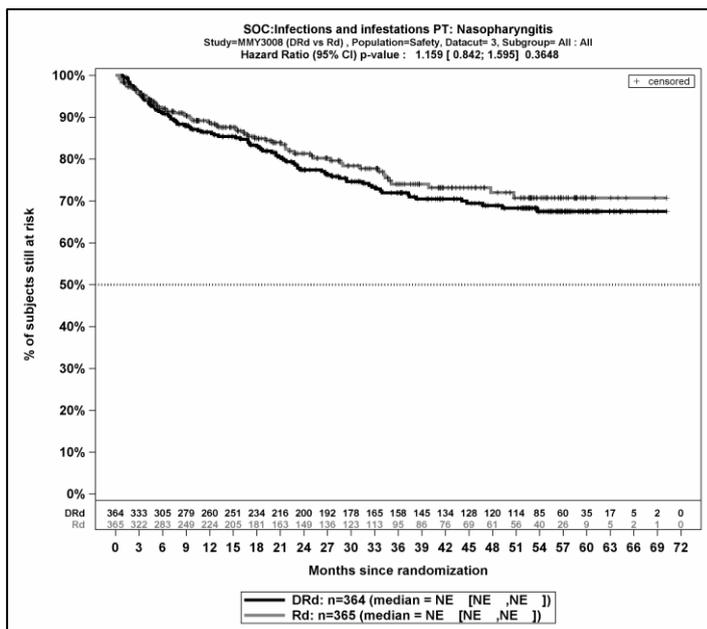


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 3. Datenschnitt

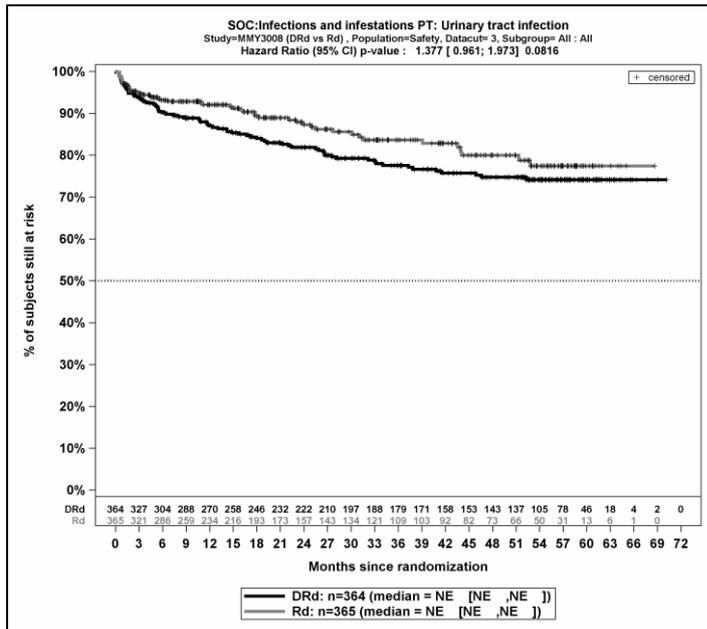
Bevorzugte Begriffe



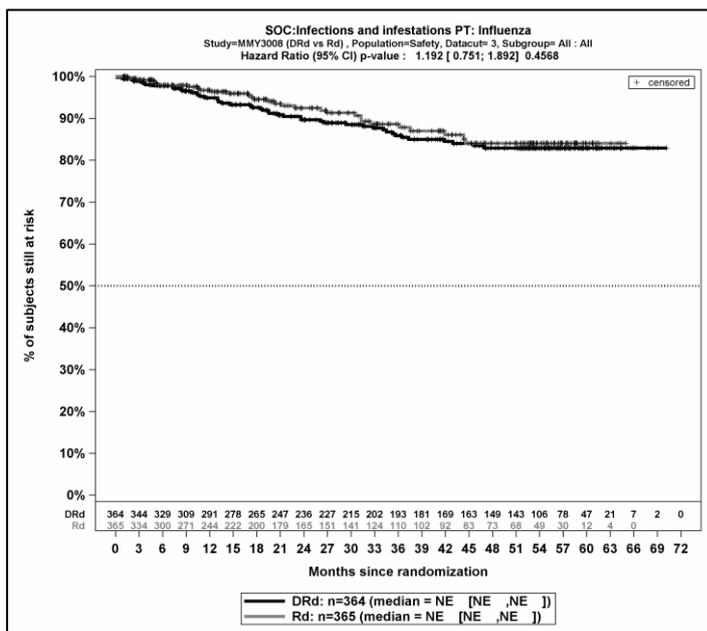
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



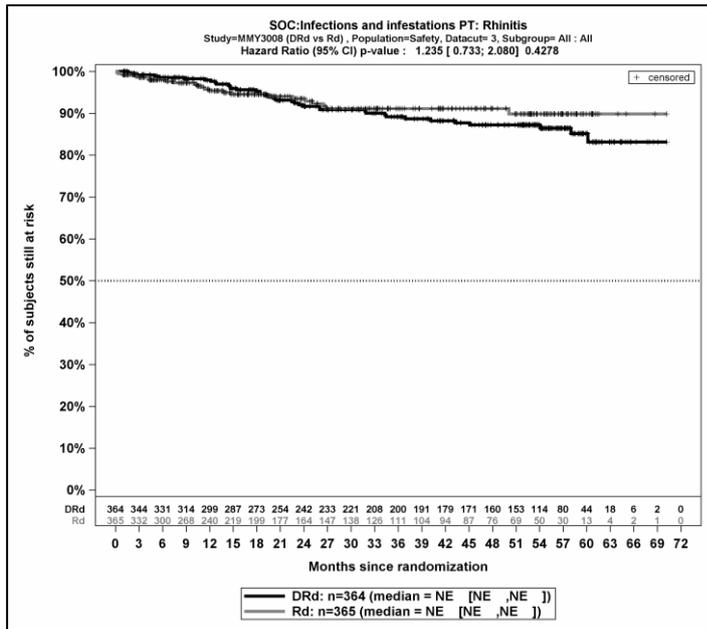
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nasopharyngitis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



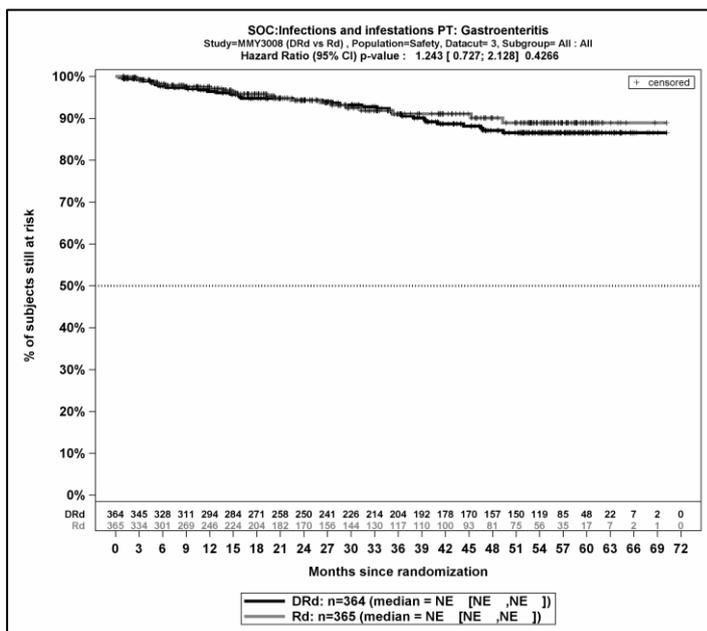
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



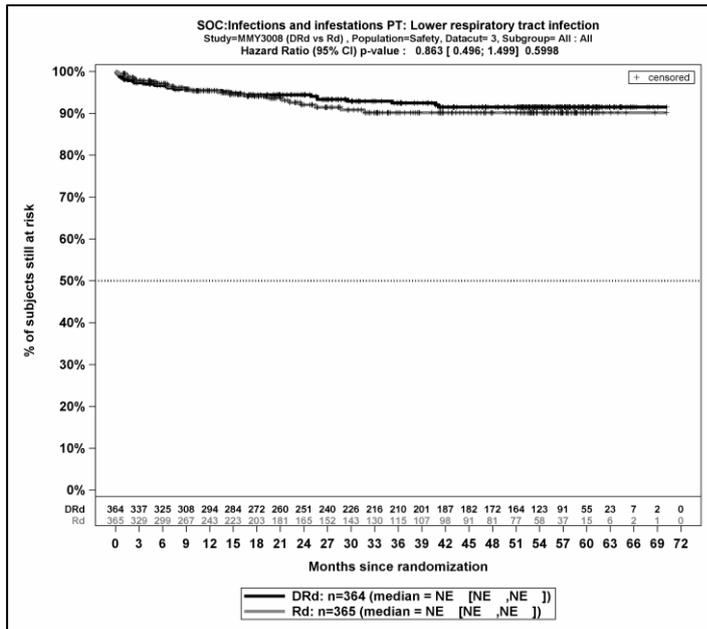
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



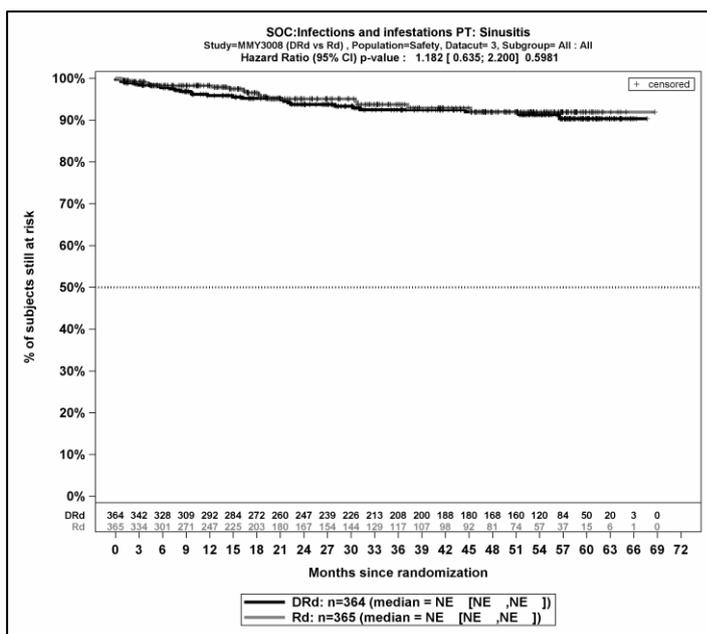
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinitis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



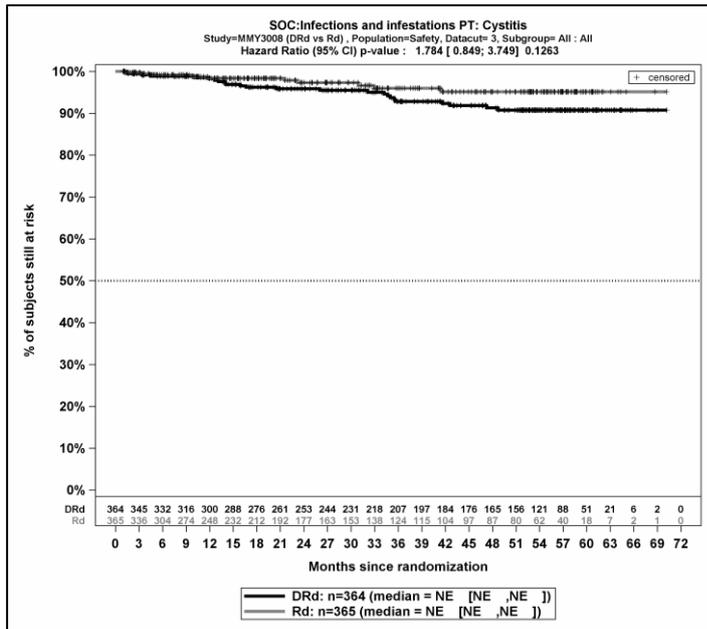
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gastroenteritis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



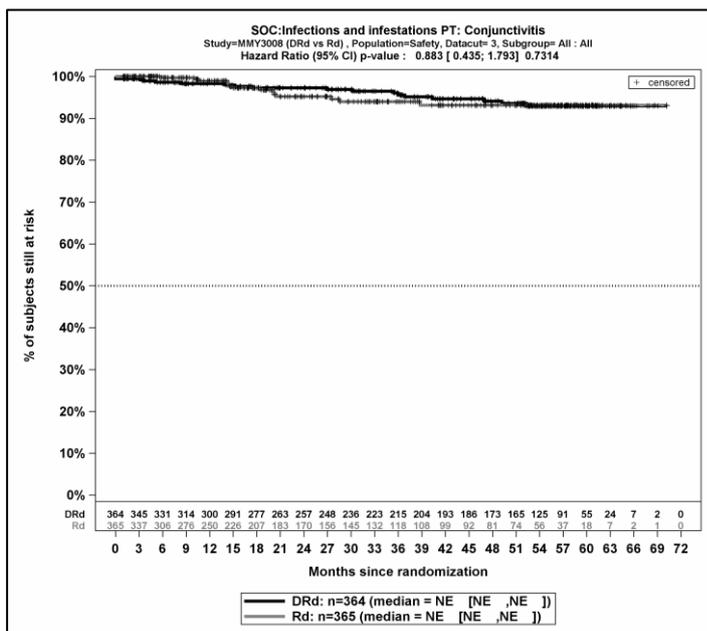
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



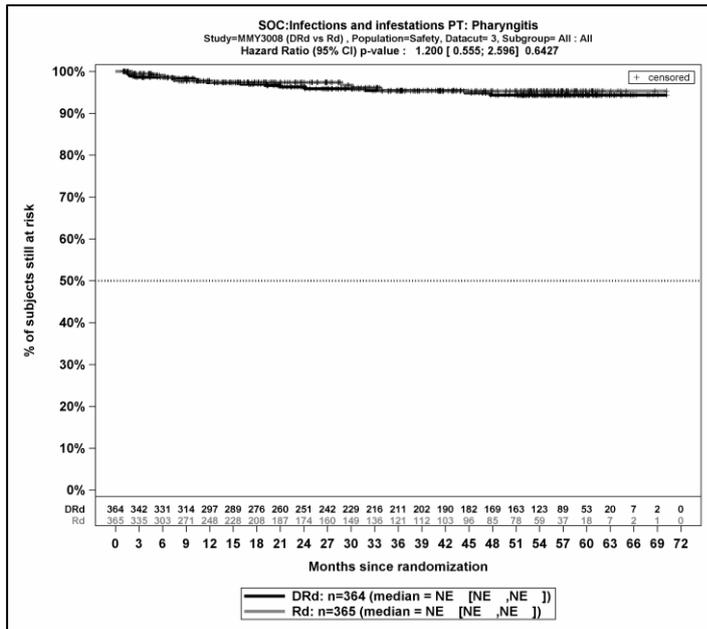
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Sinusitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



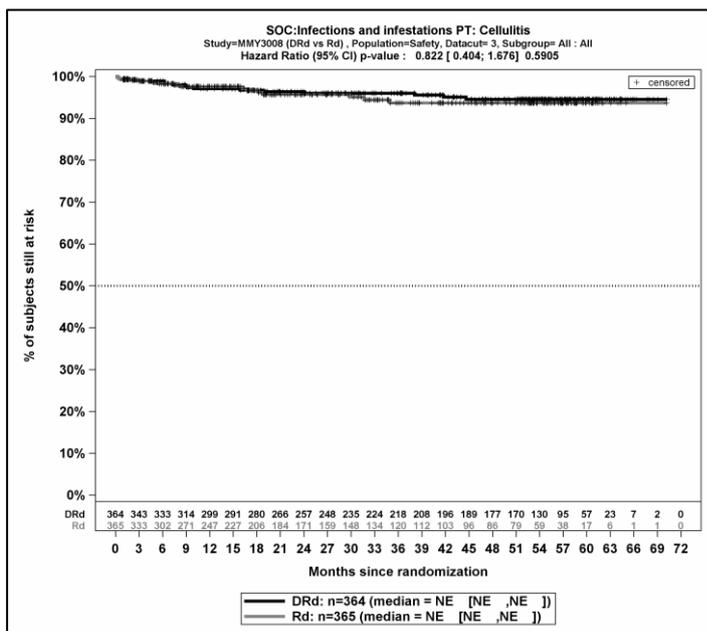
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zystitis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



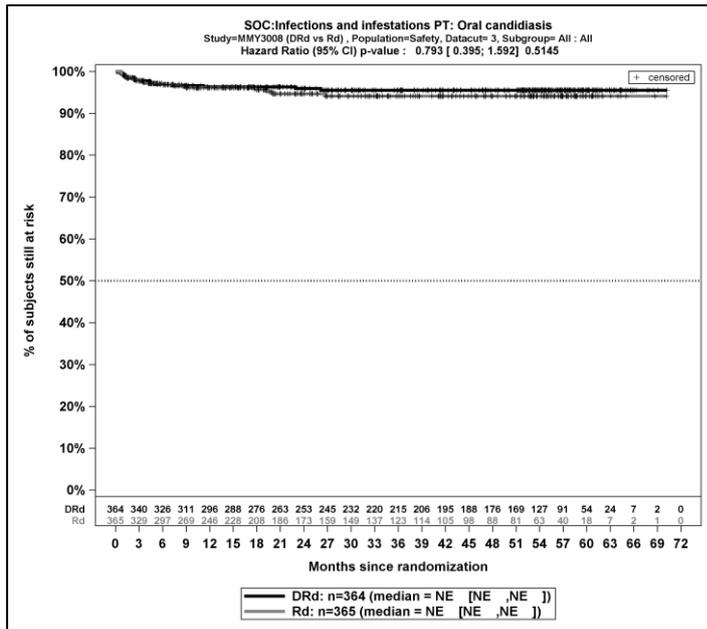
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Konjunktivitis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



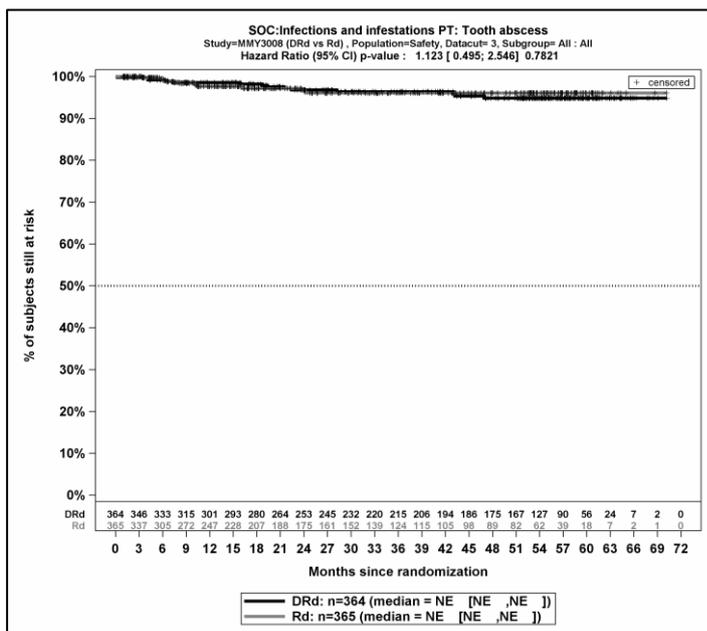
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pharyngitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



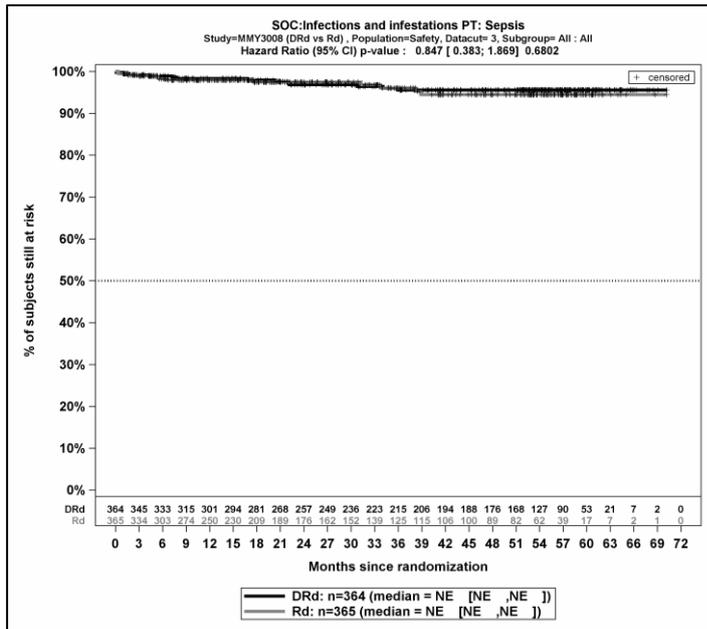
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zellulitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



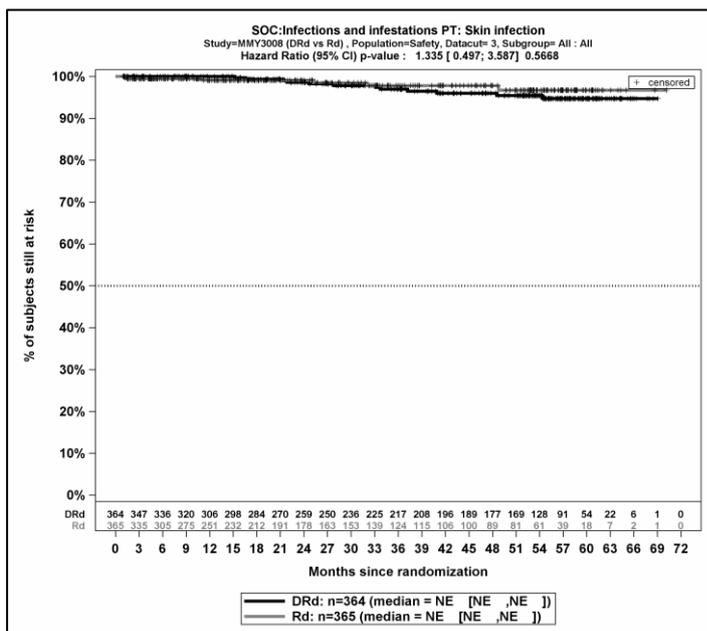
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Orale Candidose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



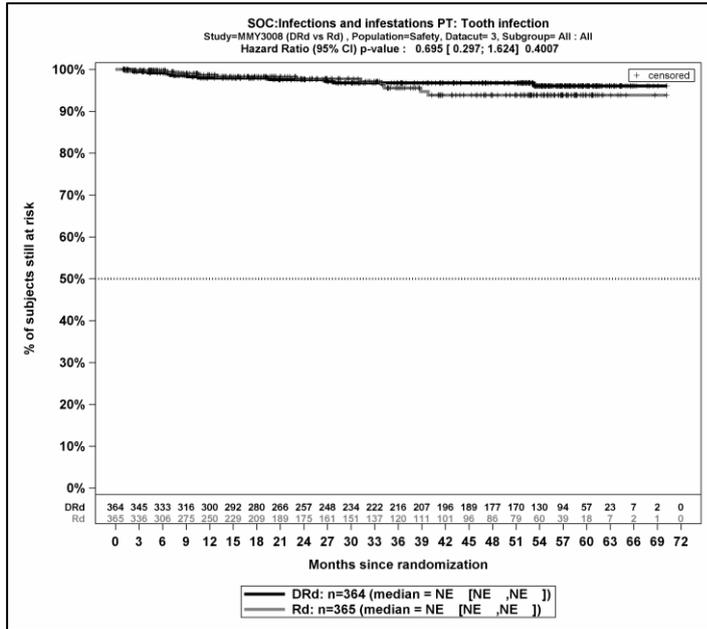
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zahnabszess, Safety-Population, 3. Datenschnitt



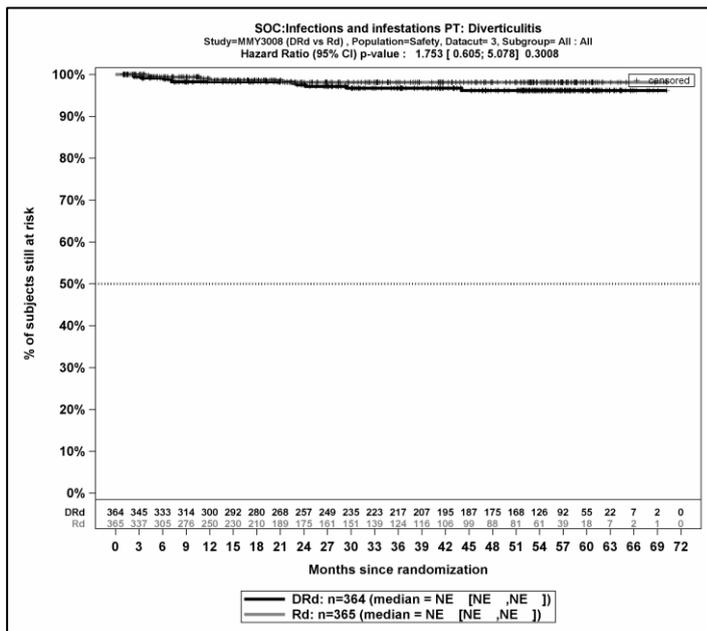
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



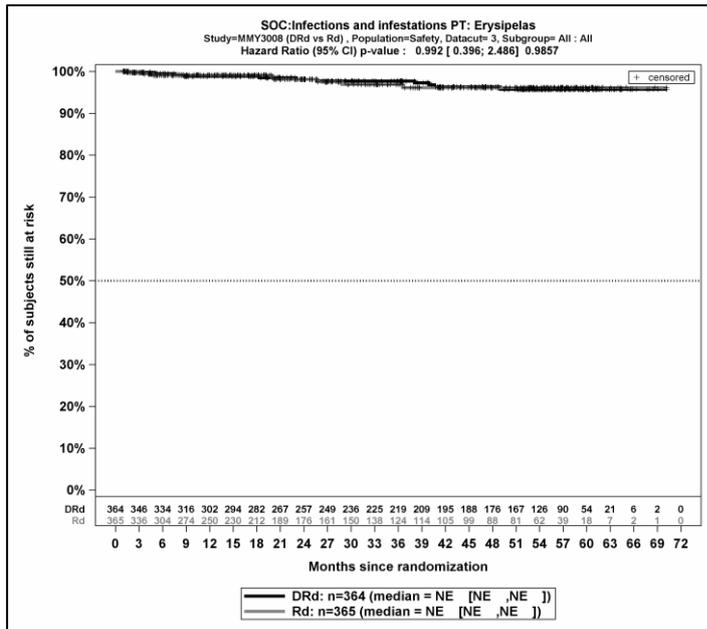
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hautinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



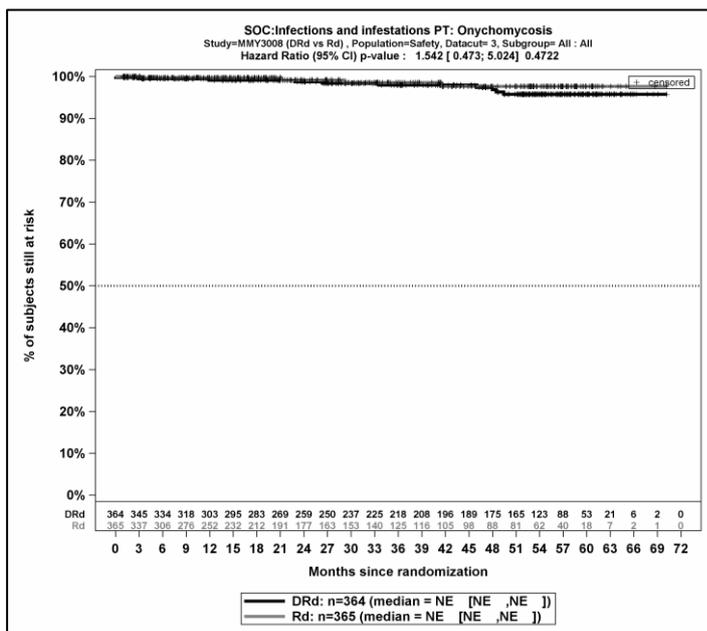
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zahninfektion*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



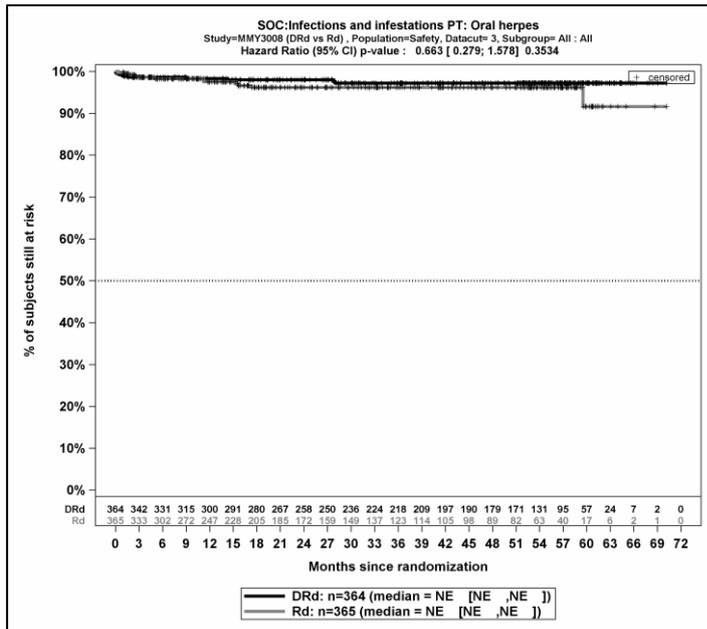
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Divertikulitis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



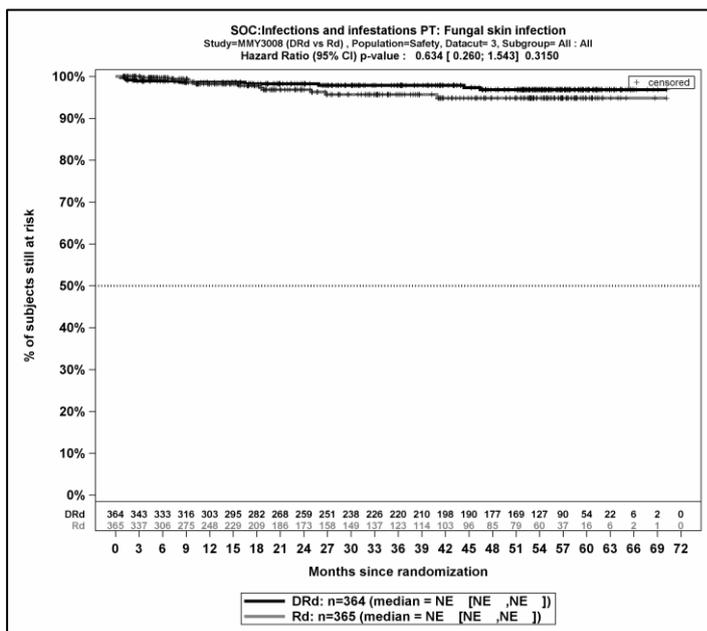
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erysipel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



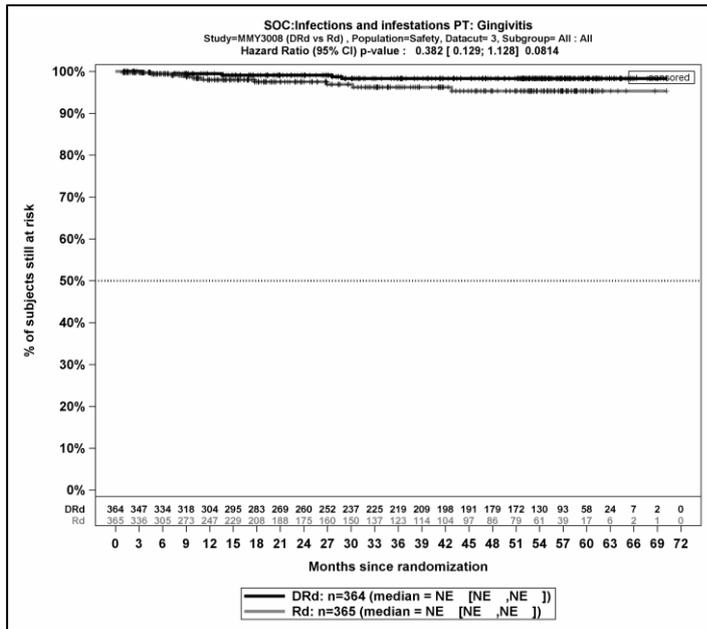
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Onychomykose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



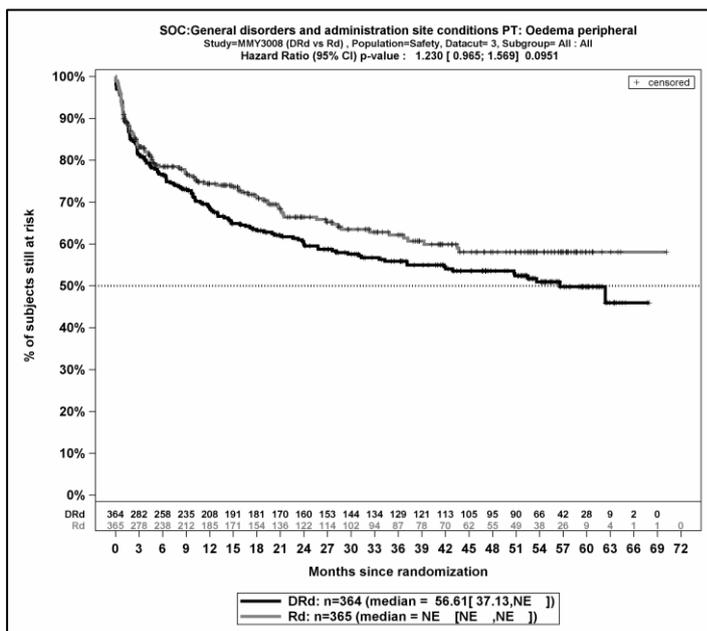
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Oraler Herpes, Safety-Population, 3. Datenschnitt



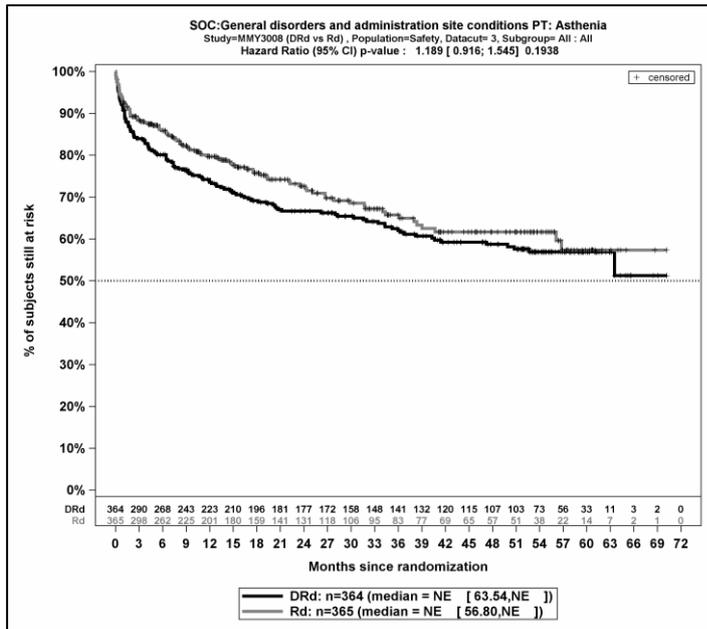
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Durch Pilze verursachte Hautinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



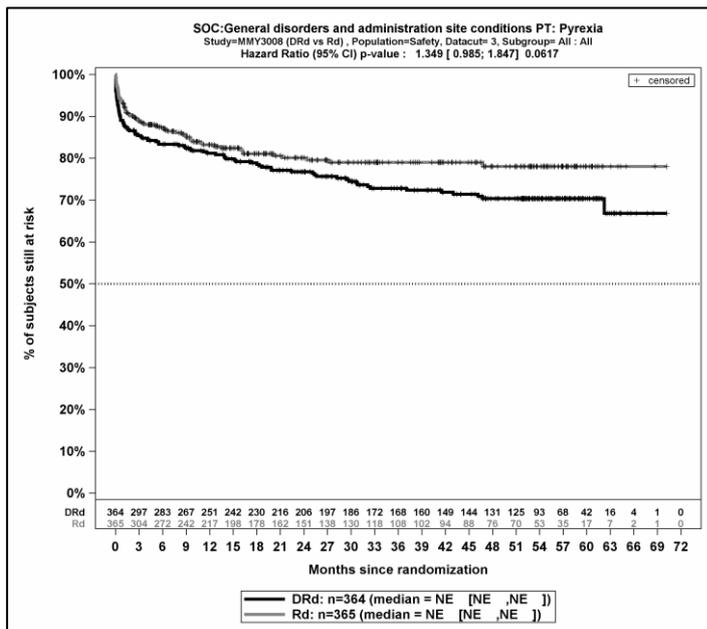
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gingivitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



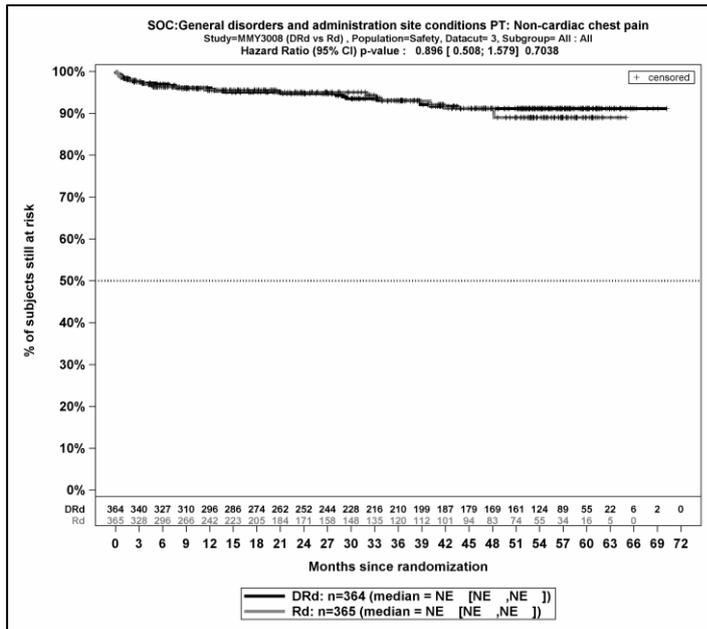
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ödem peripher, Safety-Population, 3. Datenschnitt



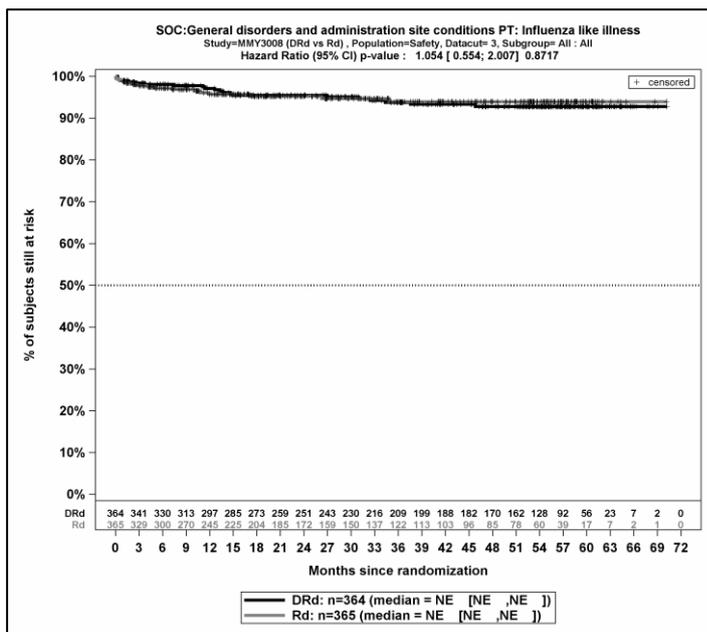
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Asthenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



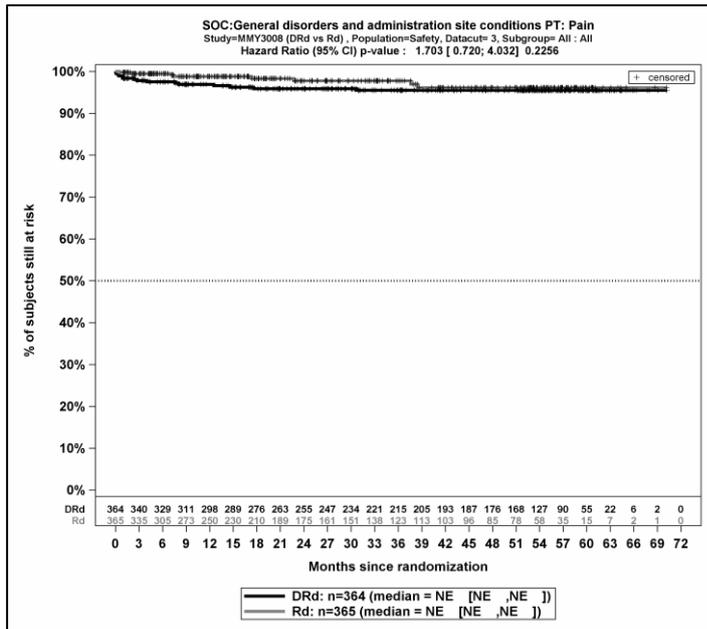
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Fieber, Safety-Population, 3. Datenschnitt



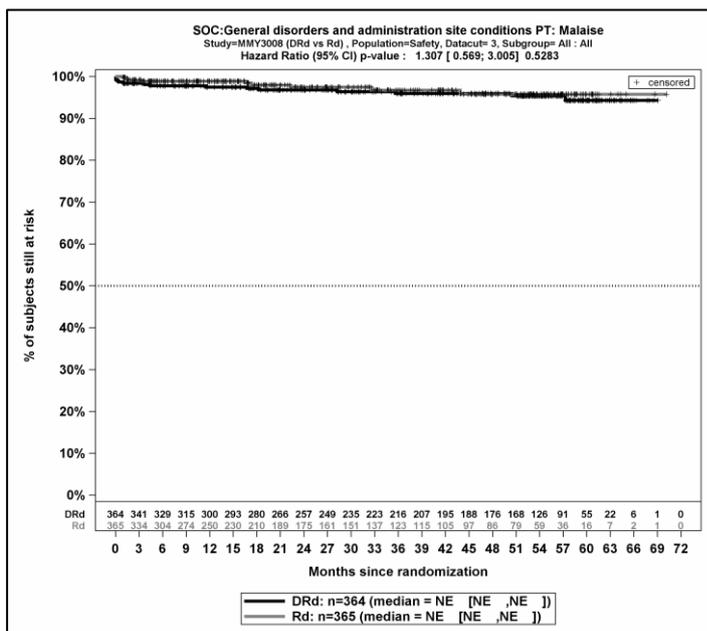
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



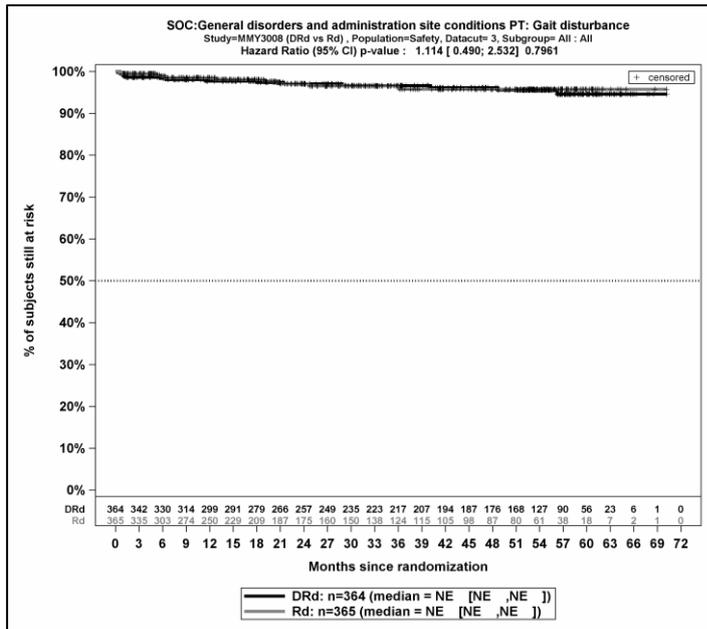
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



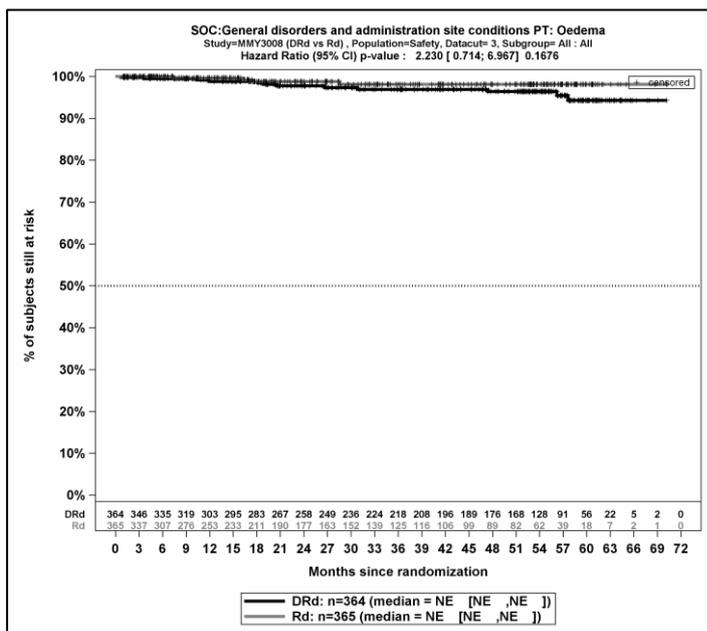
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerz*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



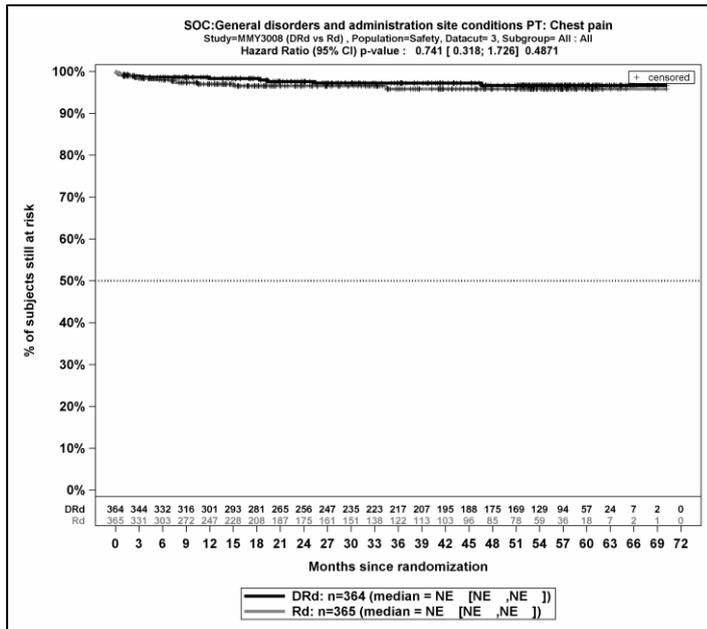
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Unwohlsein*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



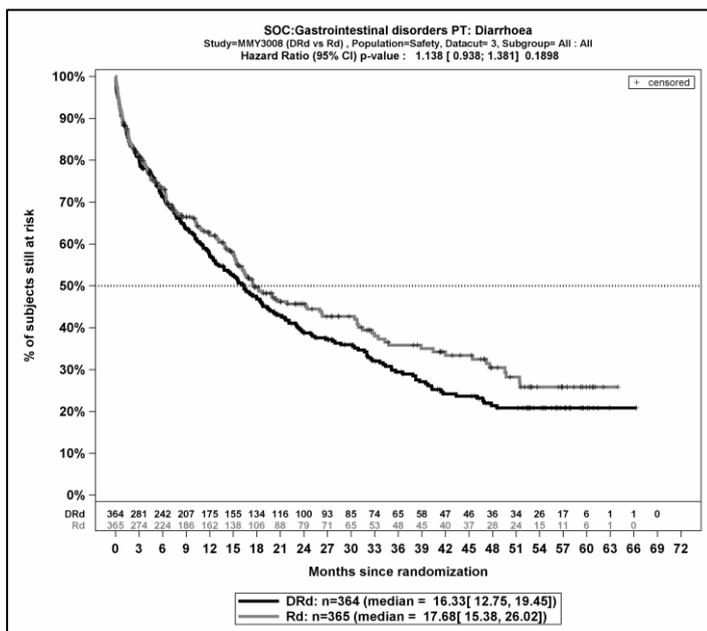
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gangstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



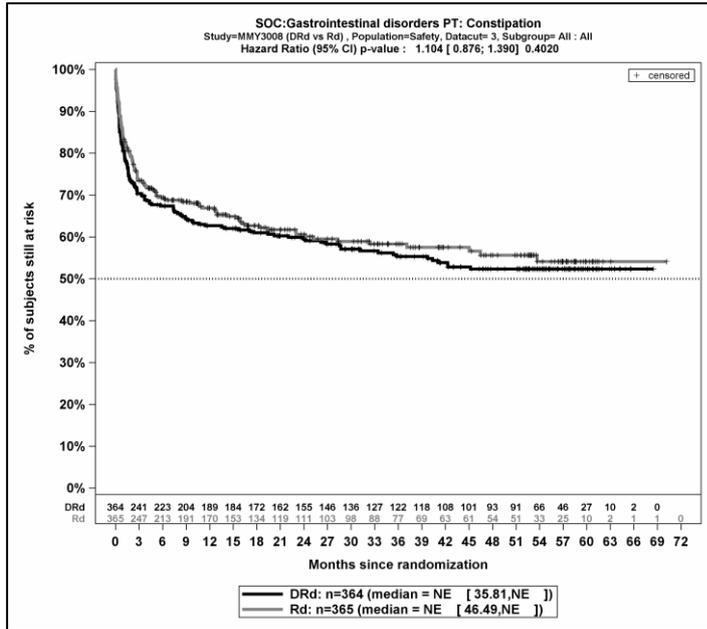
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ödem, Safety-Population, 3. Datenschnitt



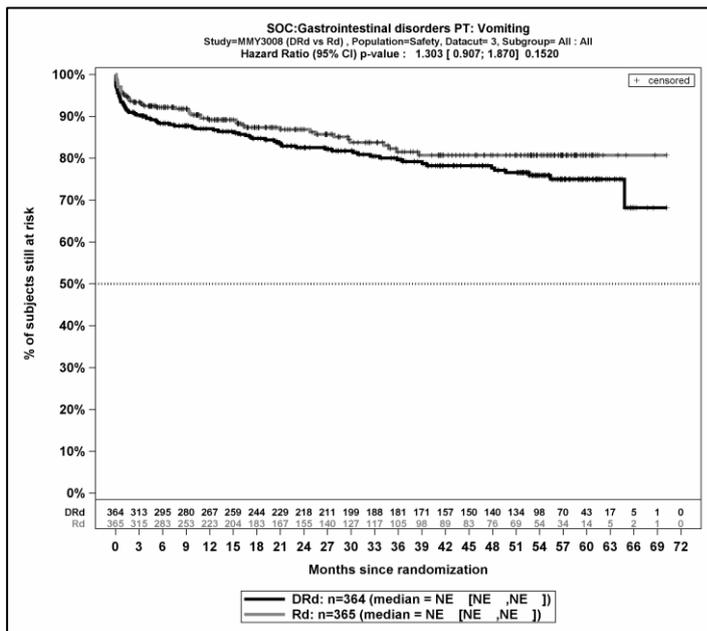
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



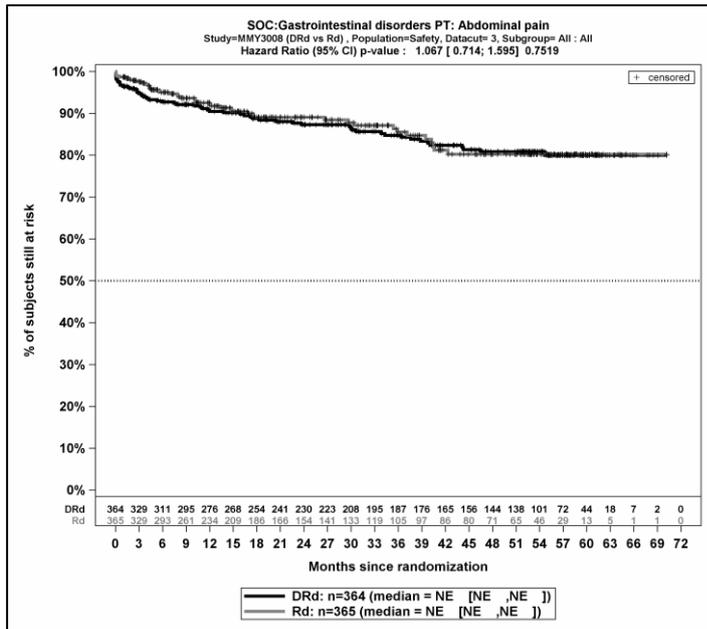
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt



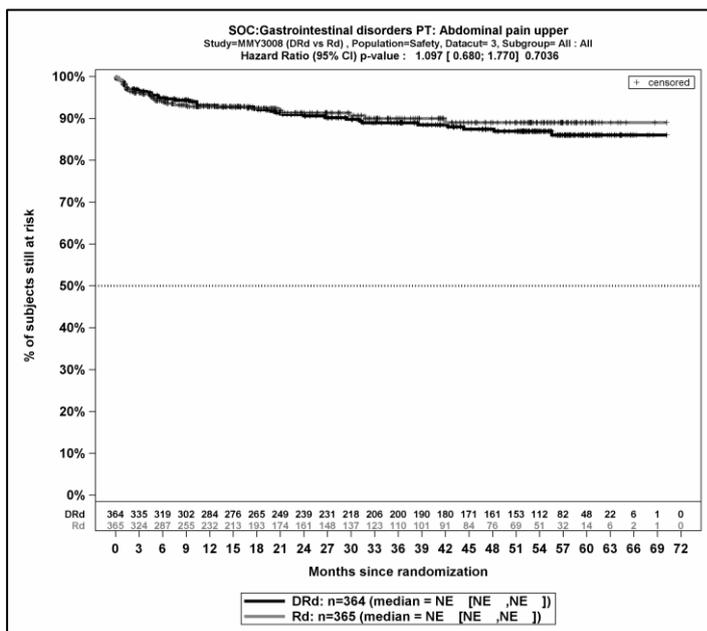
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Obstipation*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



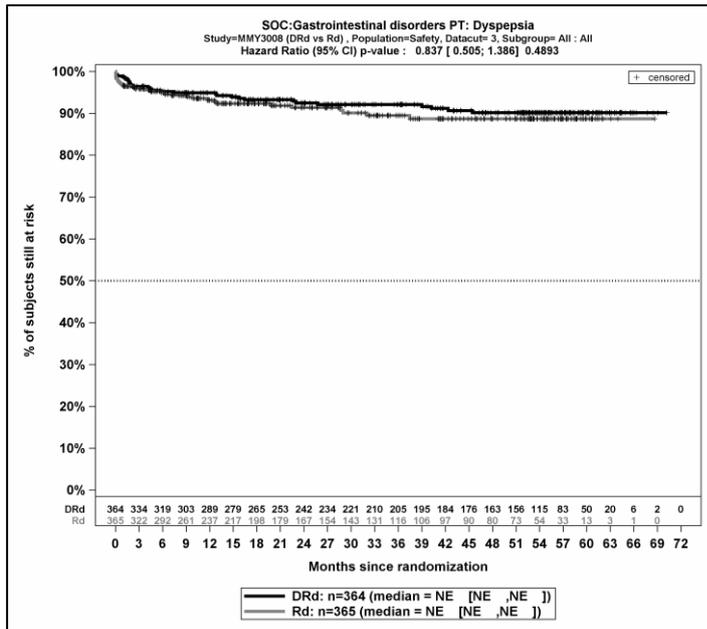
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erbrechen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



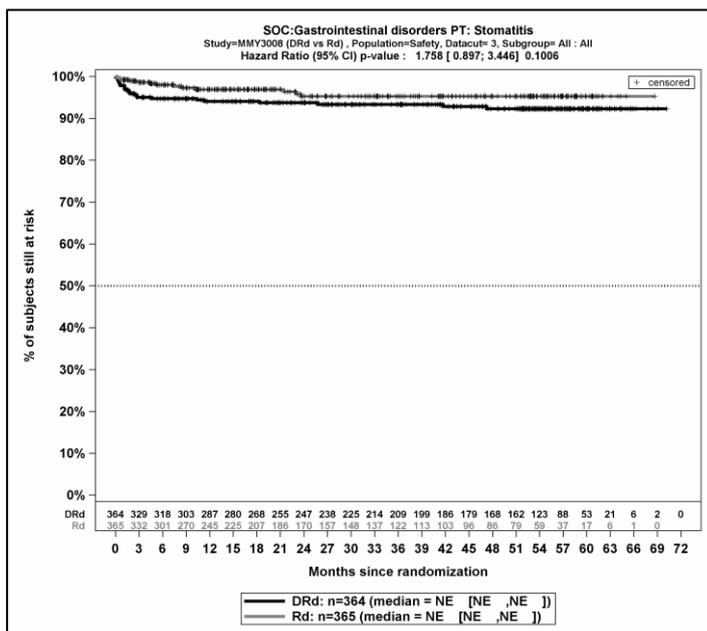
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



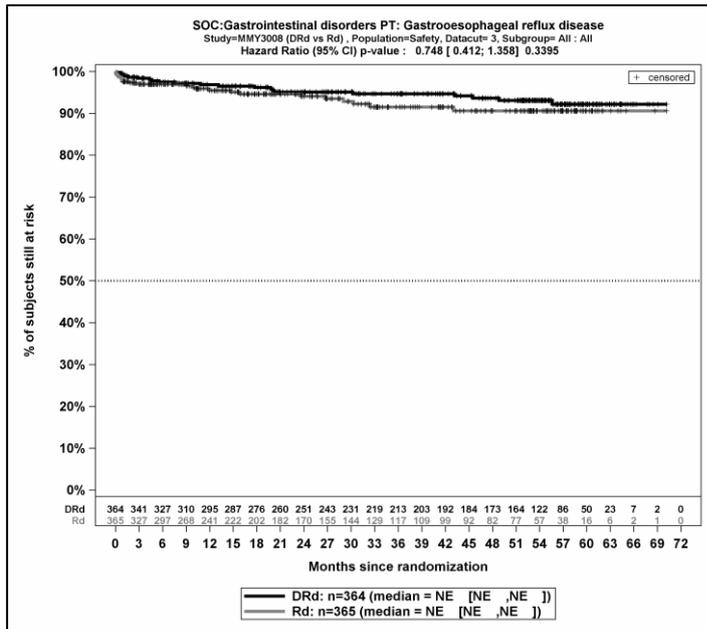
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerzen Oberbauch, Safety-Population, 3. Datenschnitt



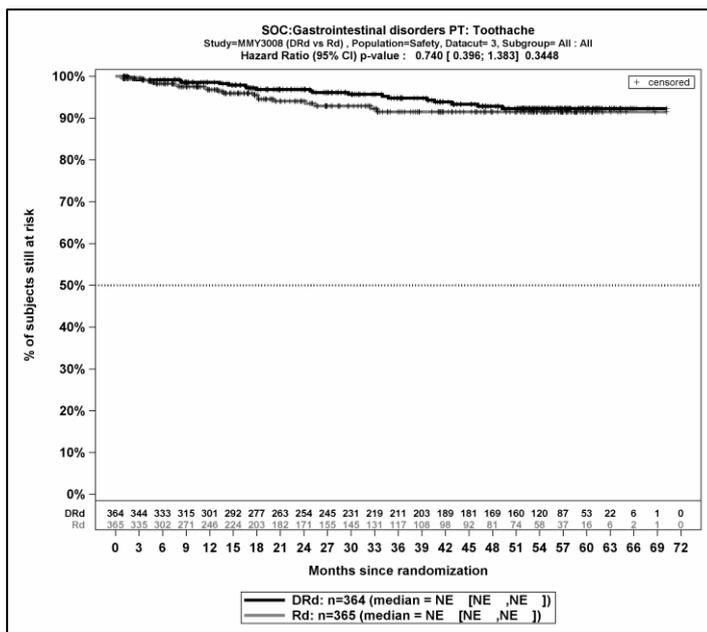
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dyspepsie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



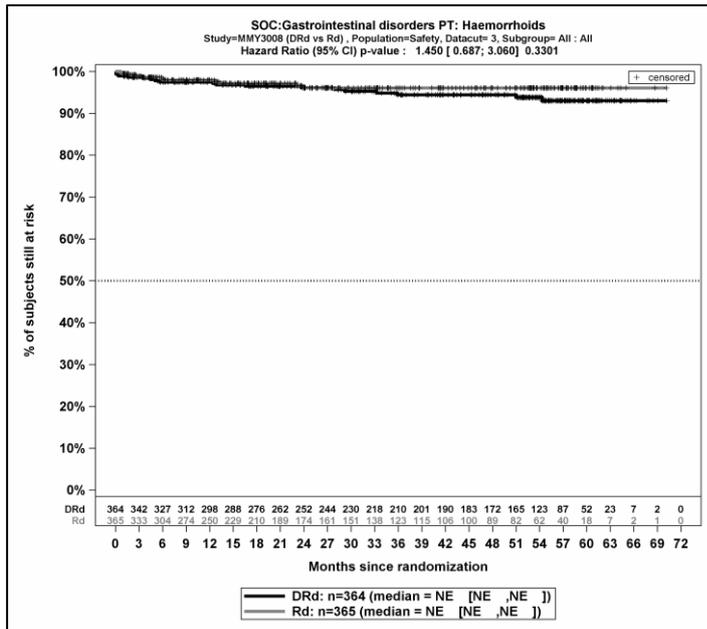
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Stomatitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



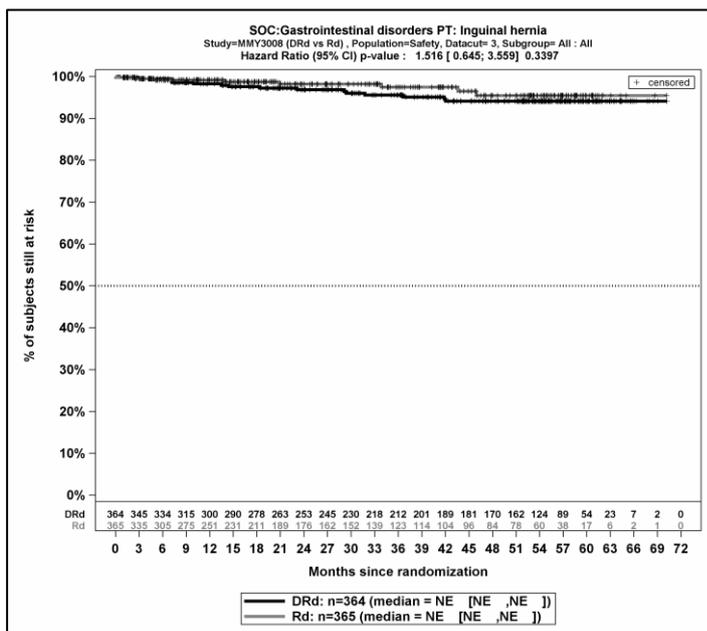
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



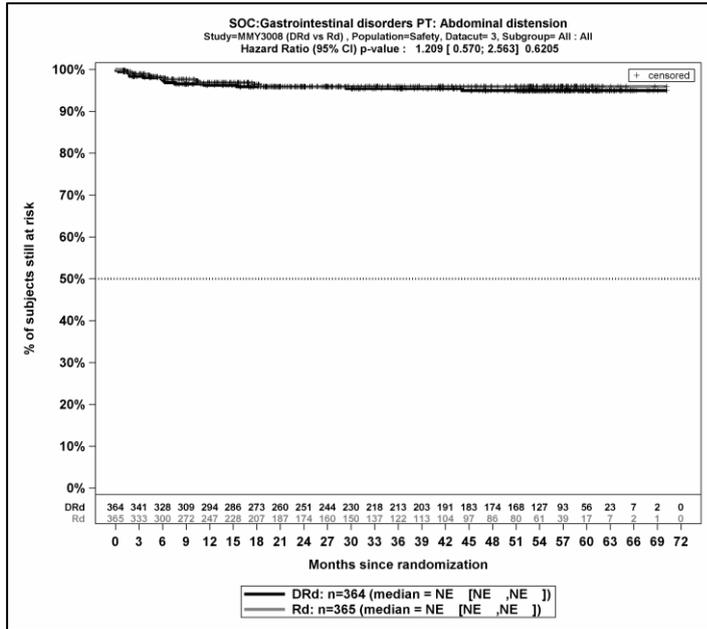
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



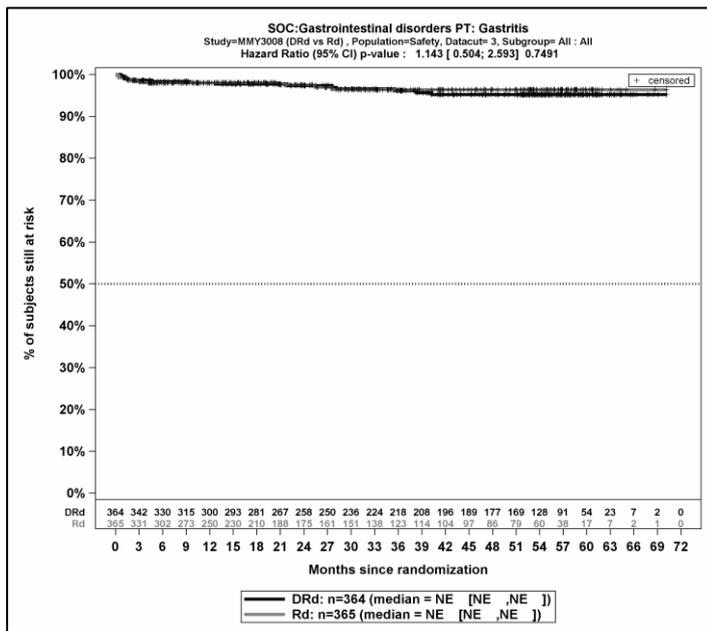
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 3. Datenschnitt



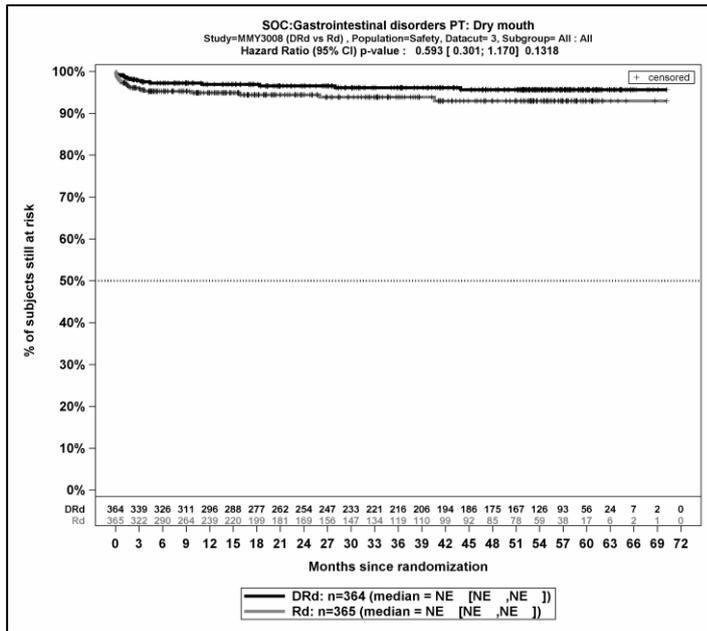
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Leistenbruch, Safety-Population, 3. Datenschnitt



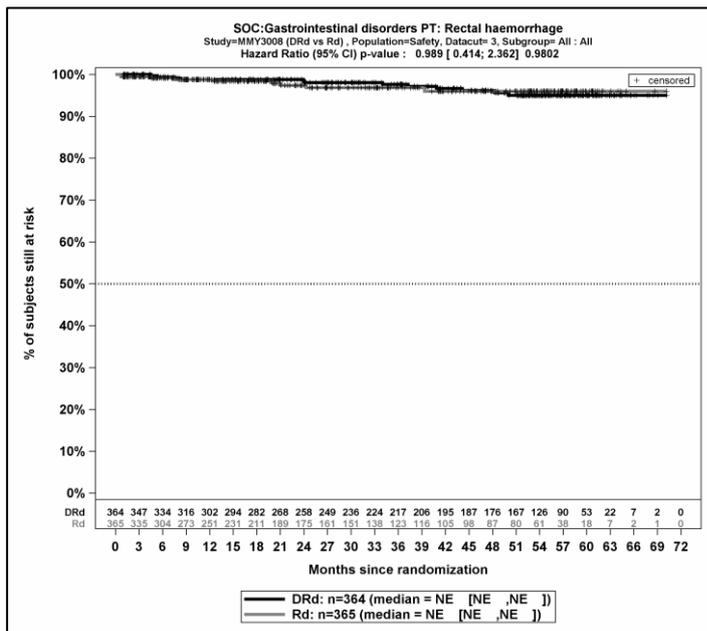
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



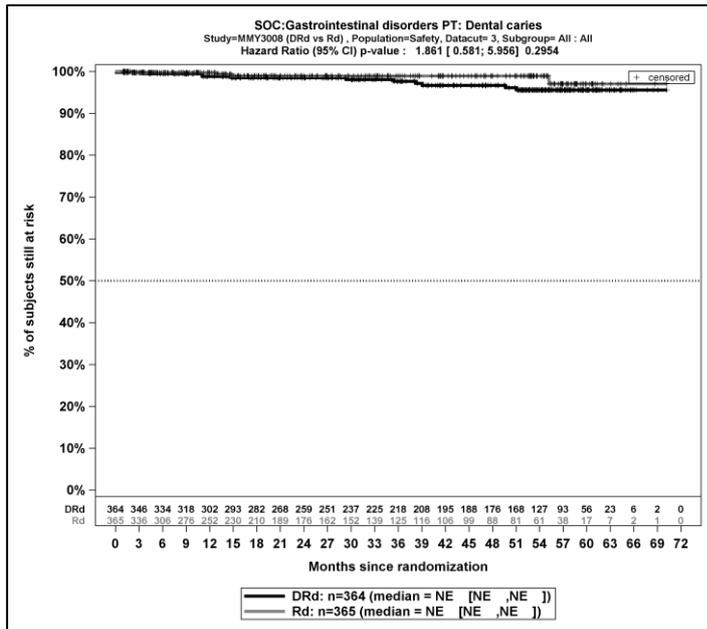
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gastritis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



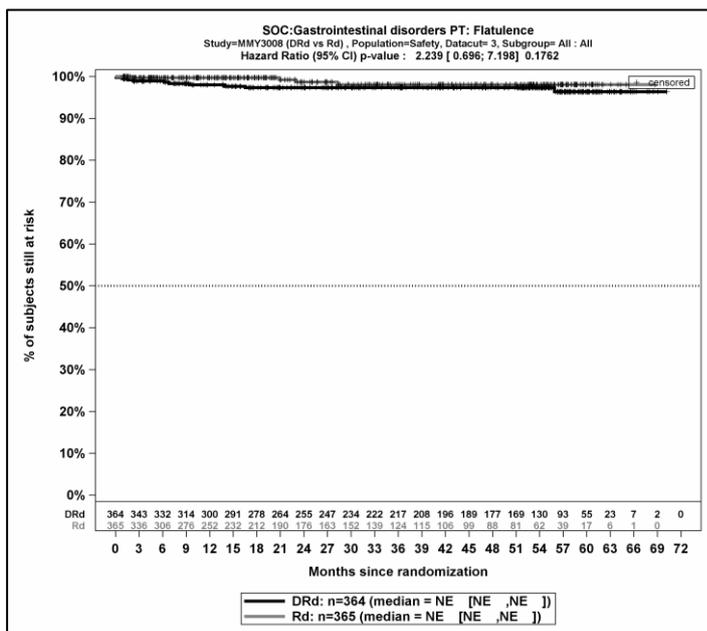
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



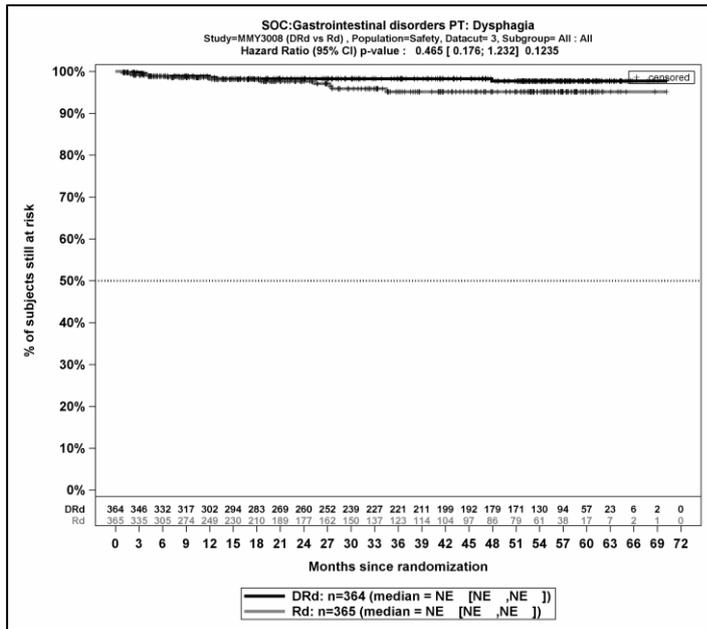
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rektalblutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



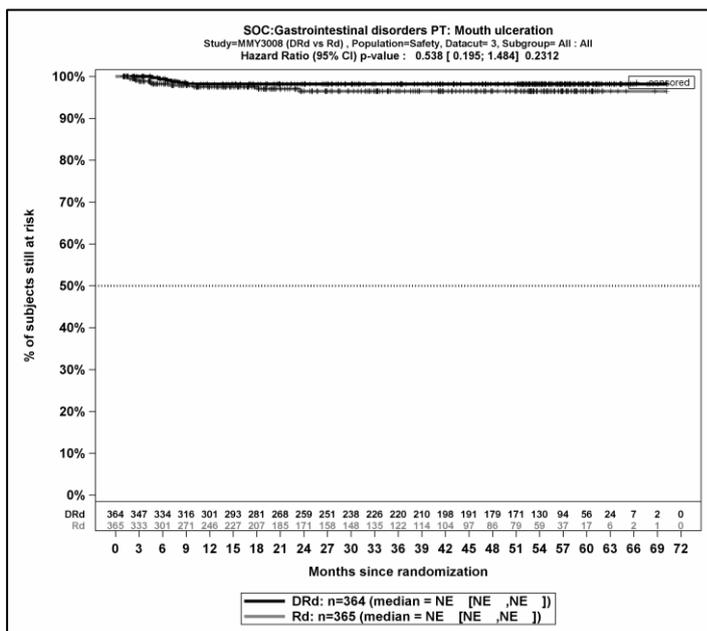
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Karies, Safety-Population, 3. Datenschnitt



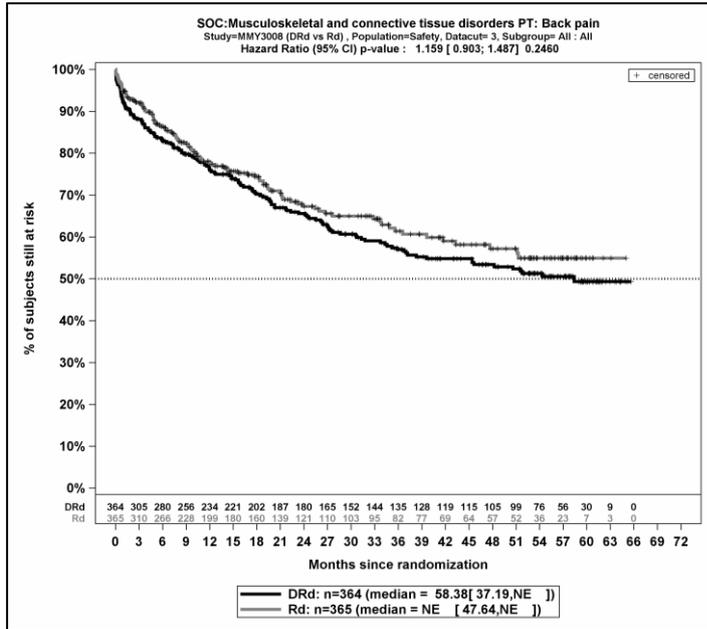
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Flatulenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



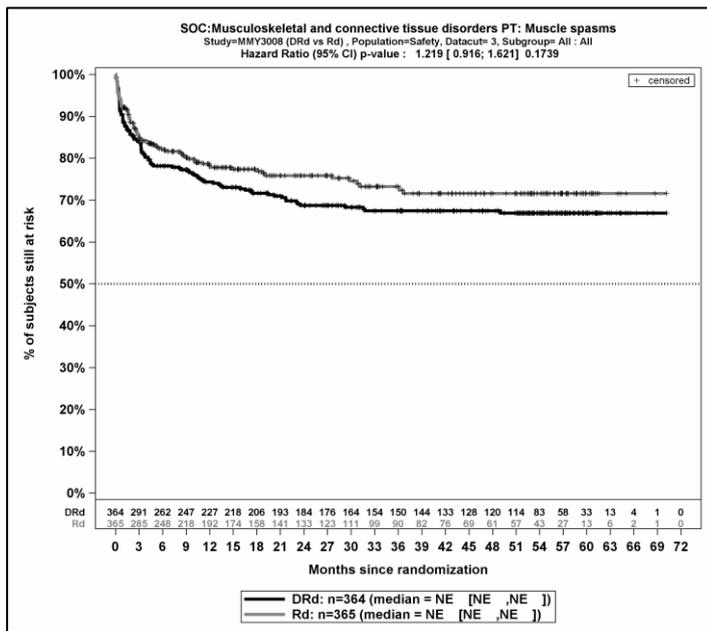
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dysphagie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



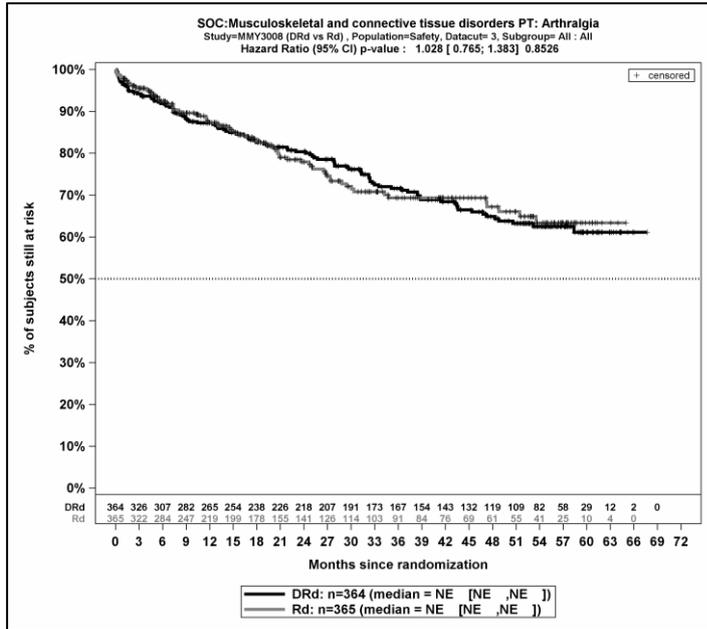
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Mundulzeration, Safety-Population, 3. Datenschnitt



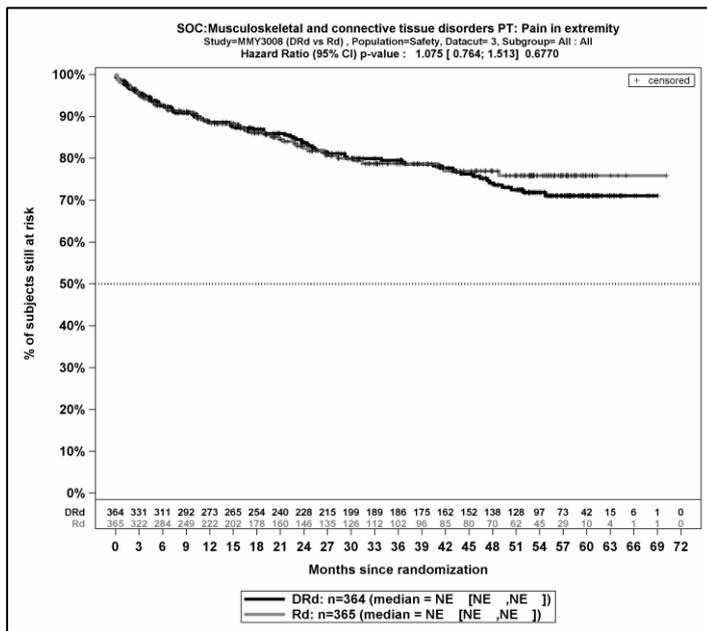
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



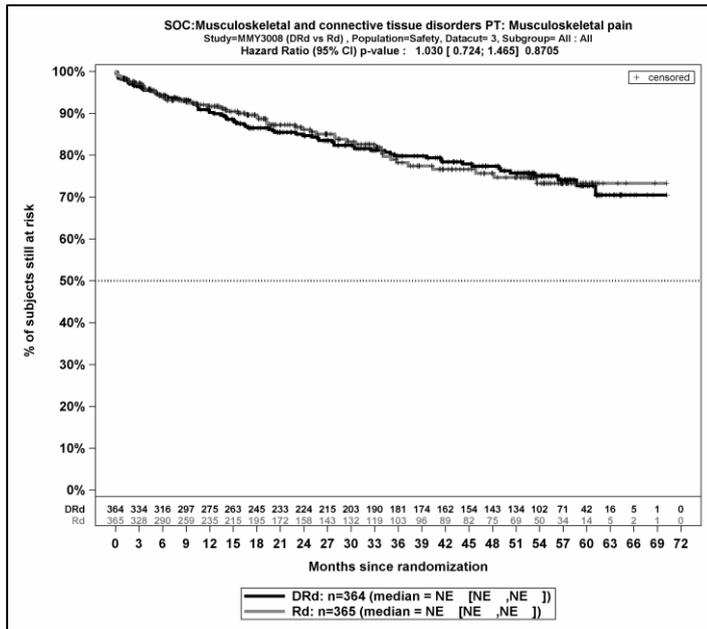
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



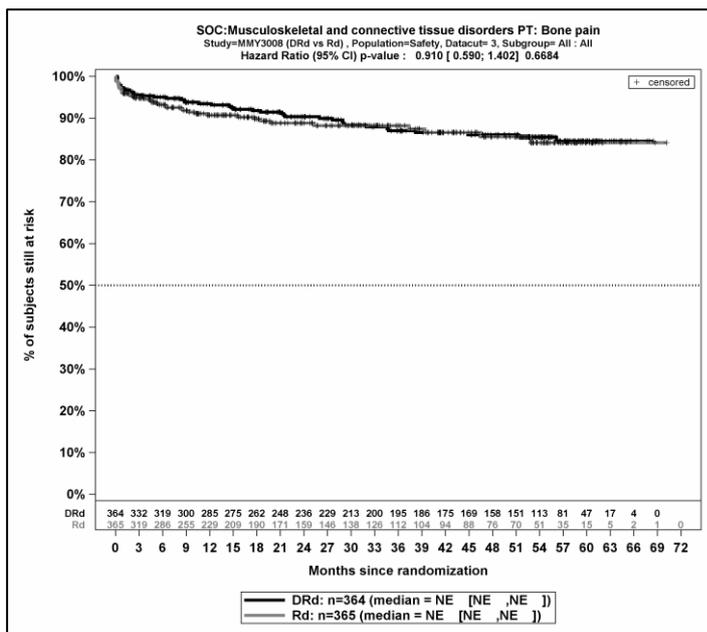
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arthralgie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



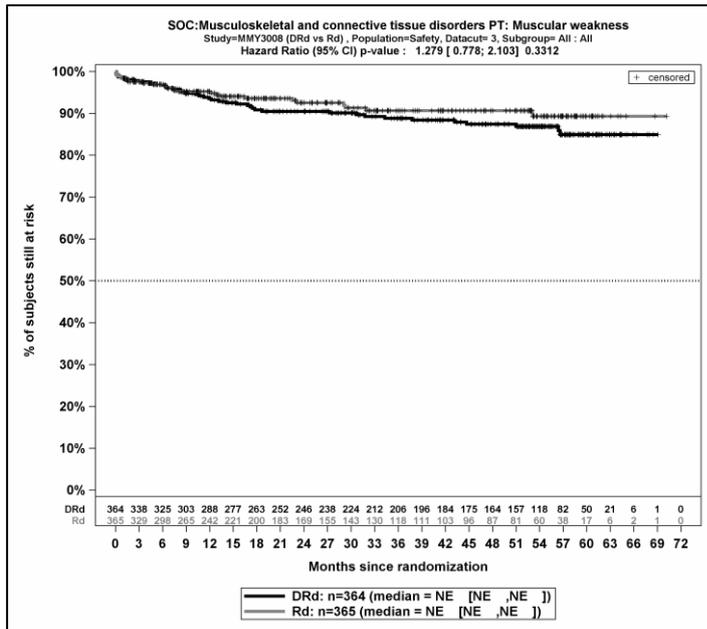
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



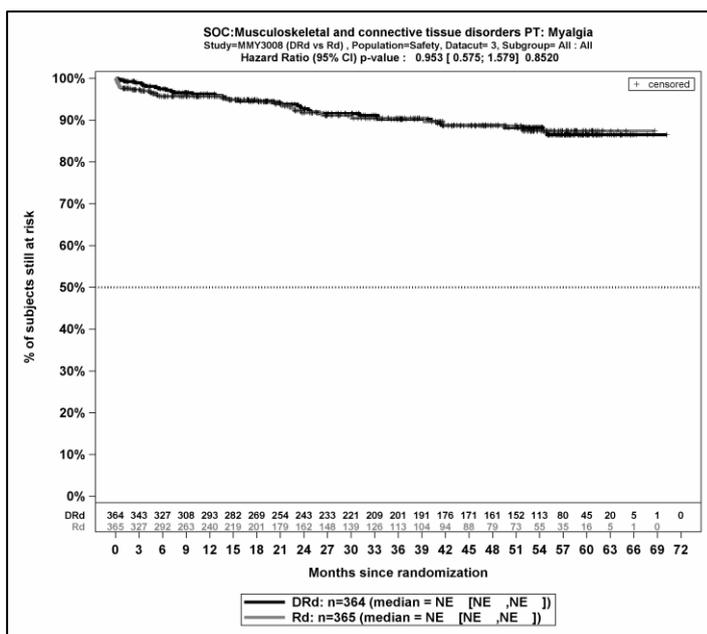
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



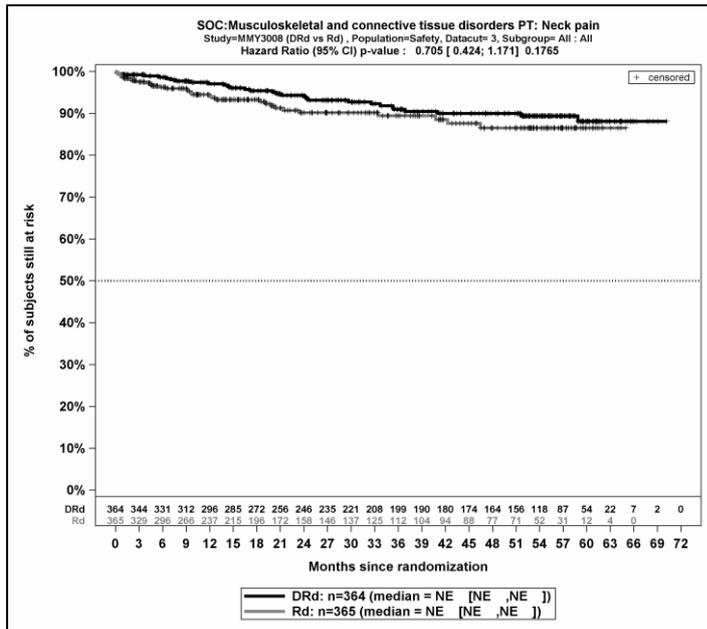
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



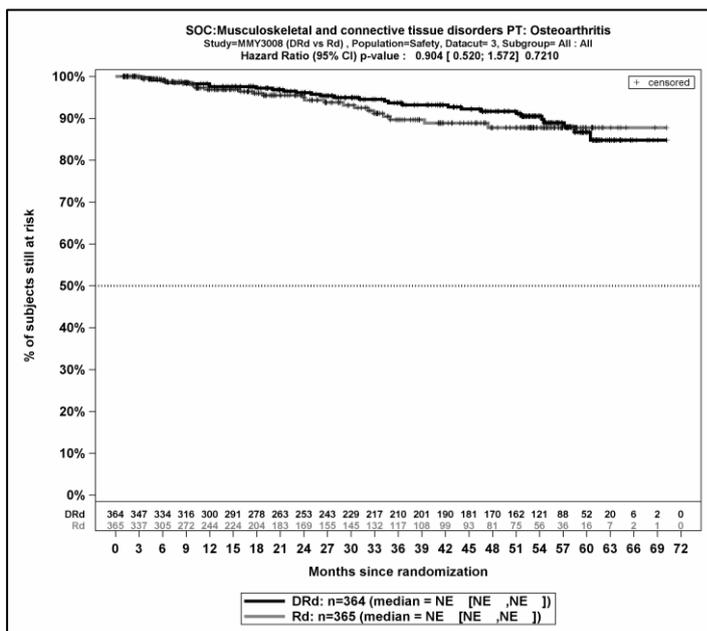
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 3. Datenschnitt



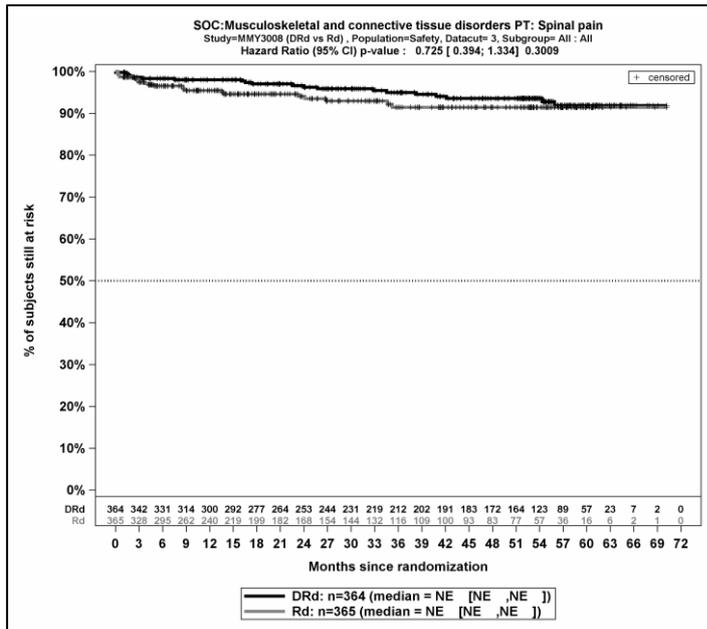
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Myalgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



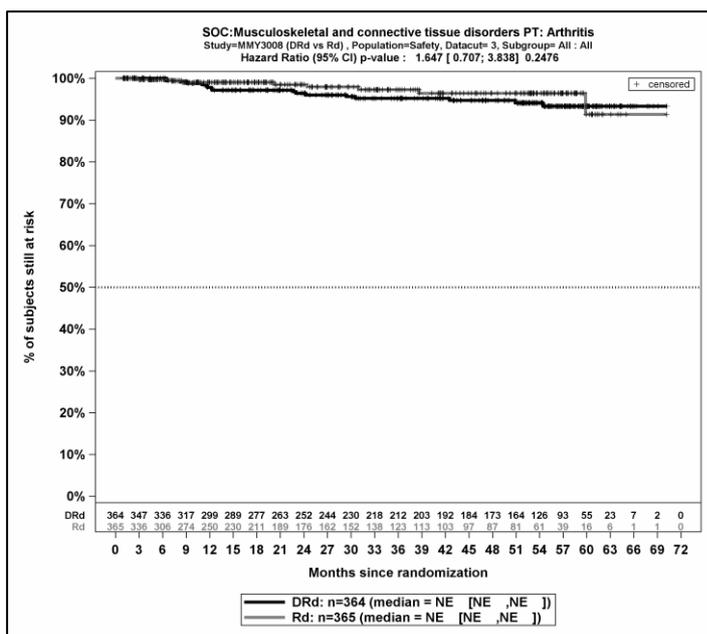
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nackenschmerzen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



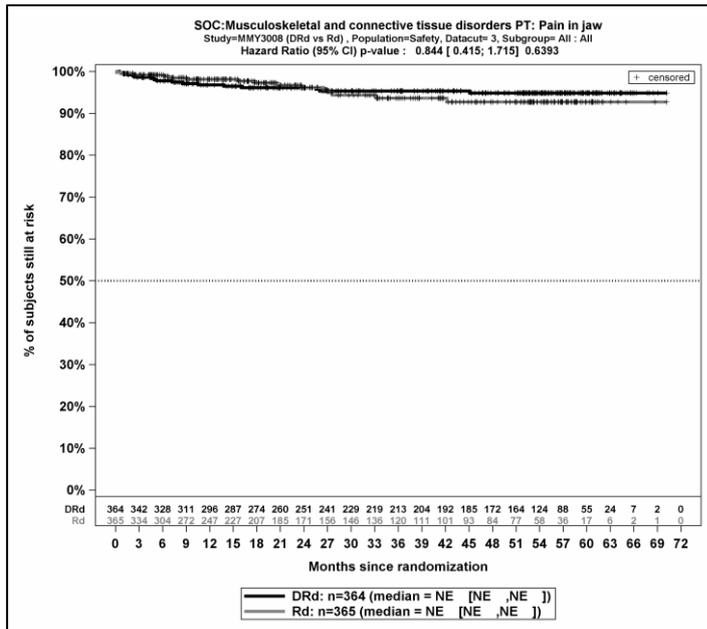
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Osteoarthritis*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



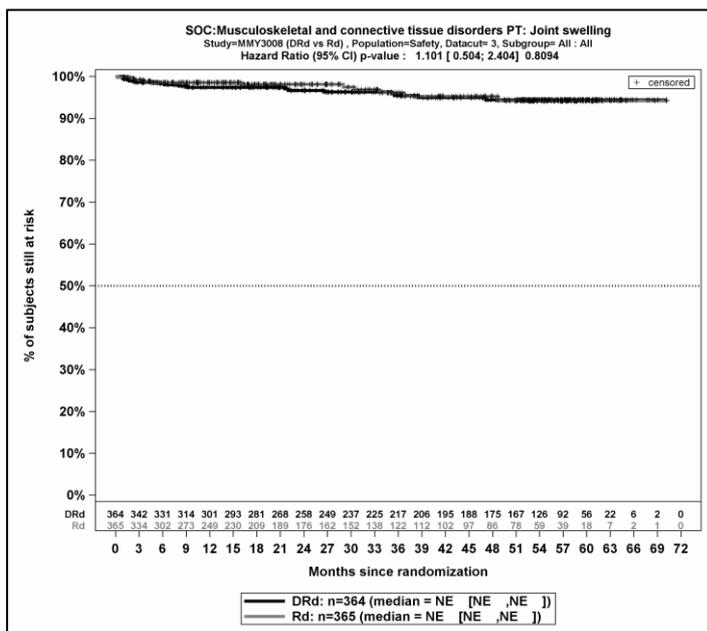
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Wirbelsäulenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



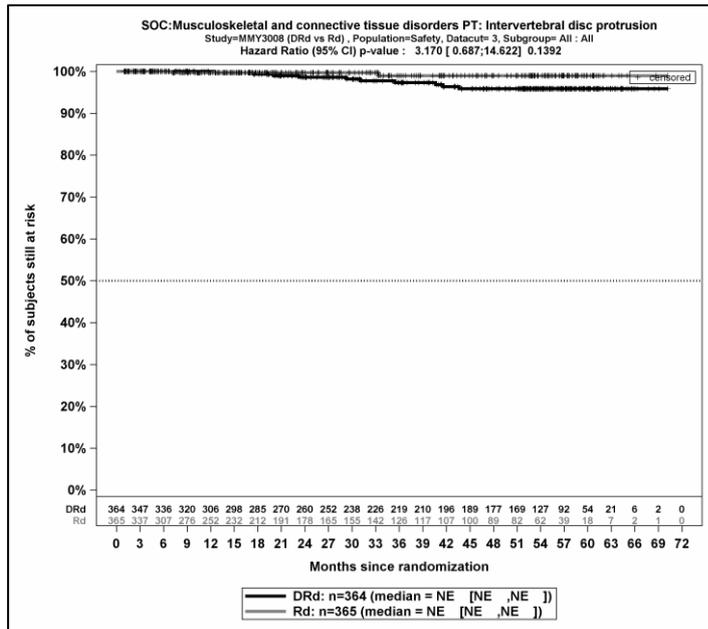
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Arthritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



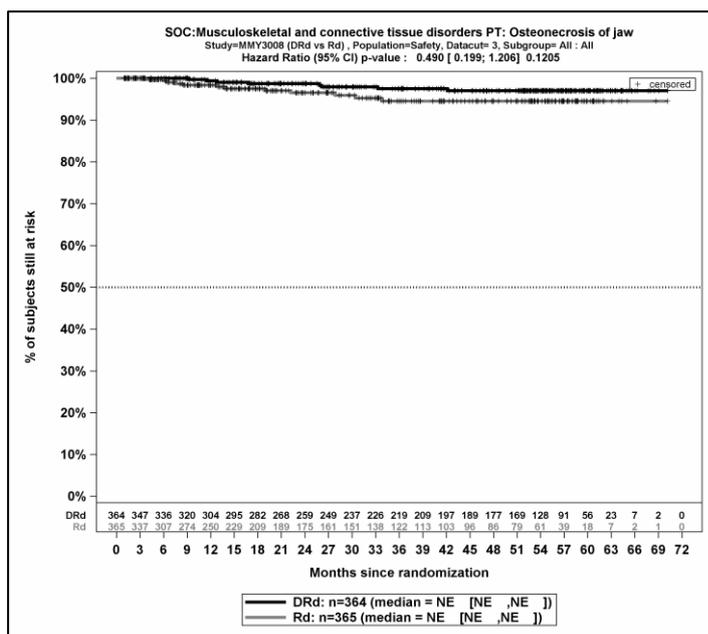
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Kieferschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



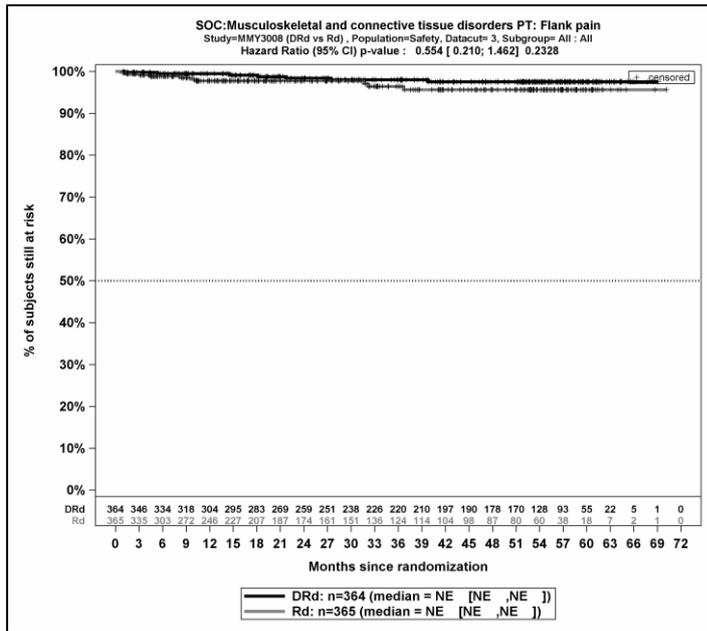
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



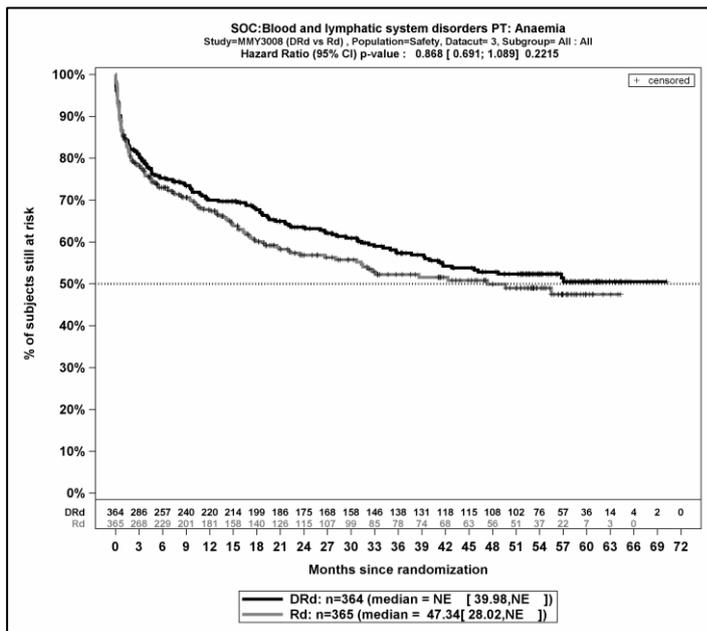
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bandscheibenprotrusion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



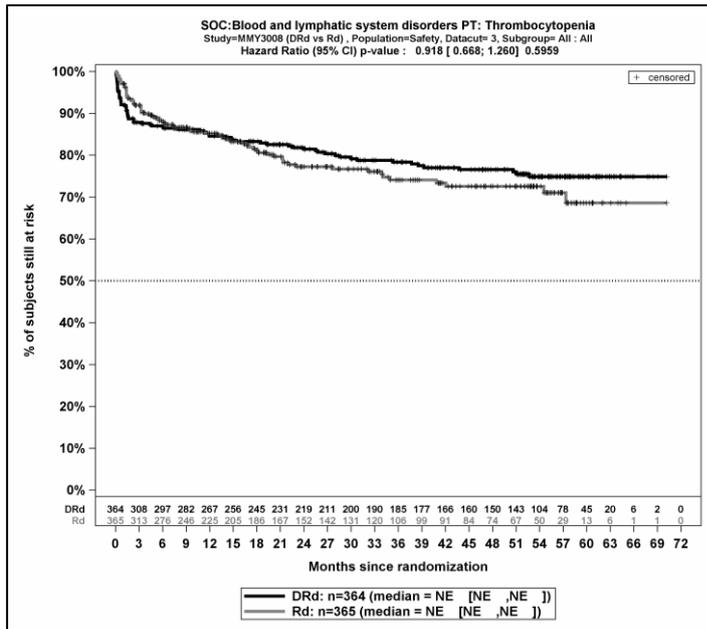
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Osteonekrose des Kiefers, Safety-Population, 3. Datenschnitt



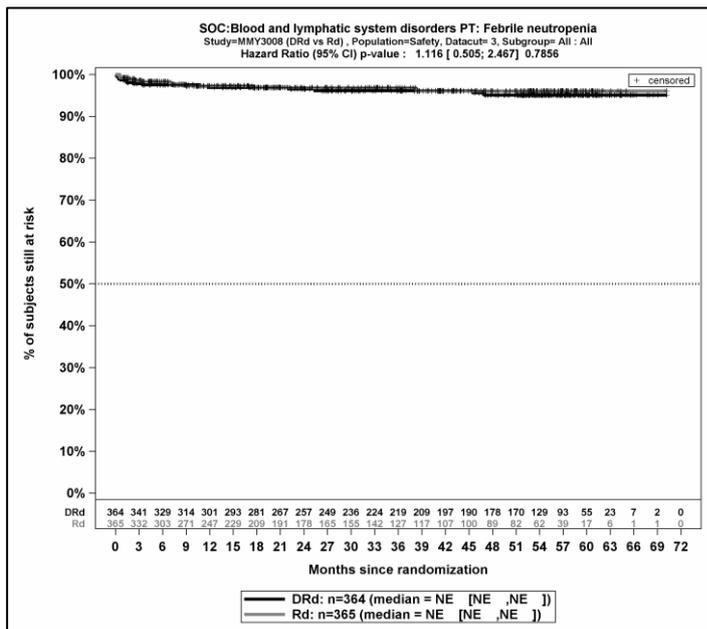
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Flankenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



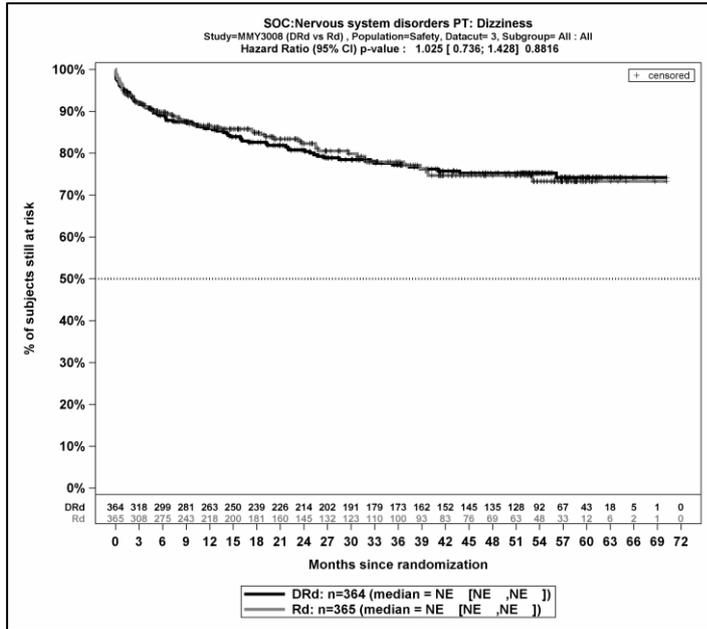
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



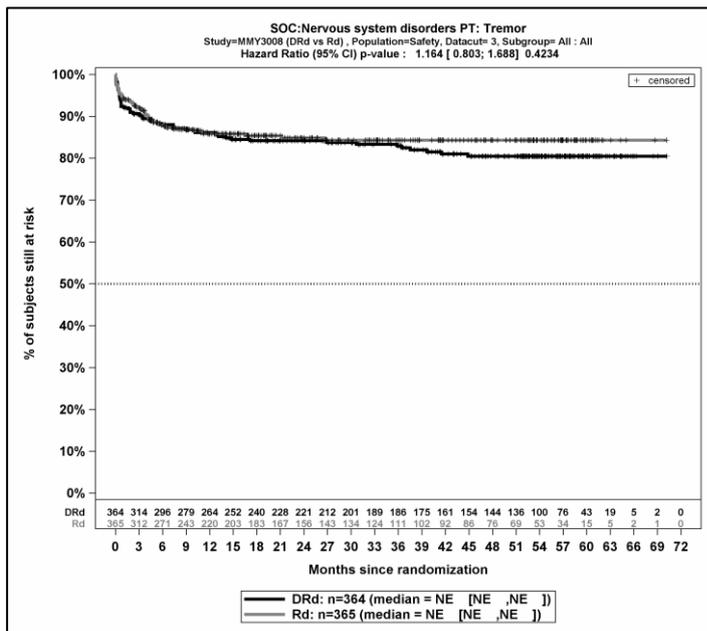
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



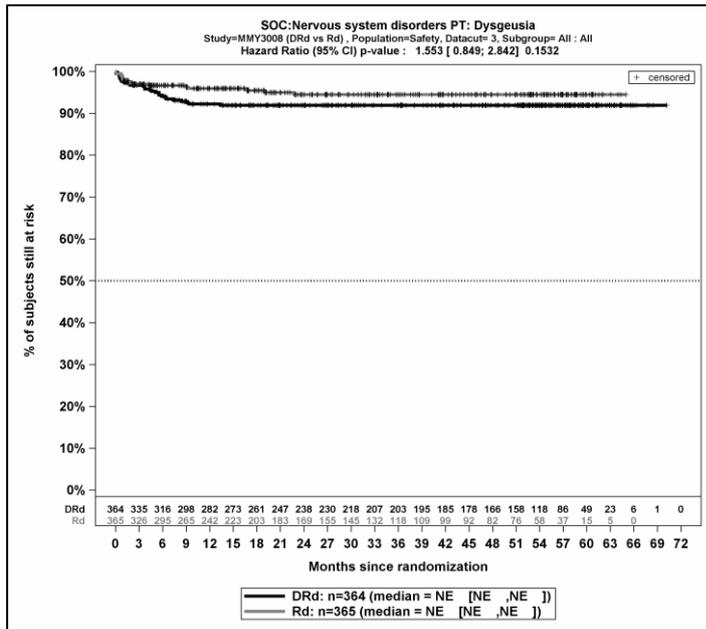
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Febrile Neutropenic, Safety-Population, 3. Datenschnitt



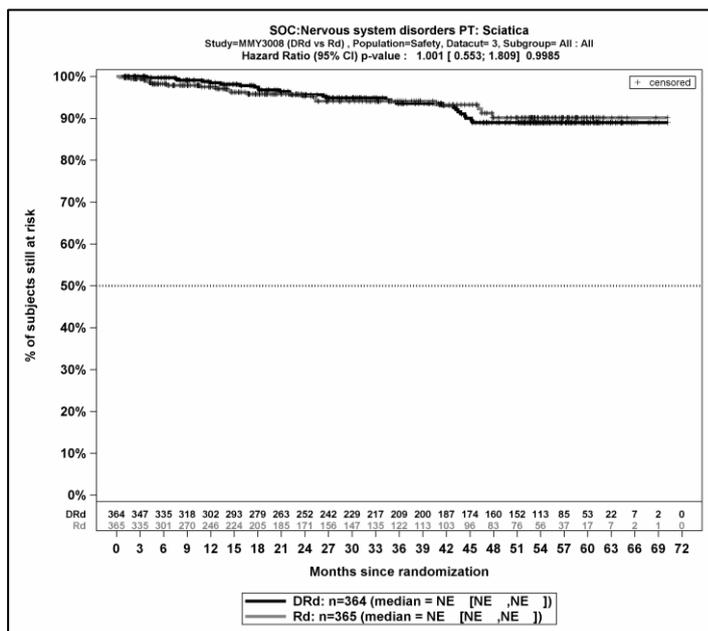
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt



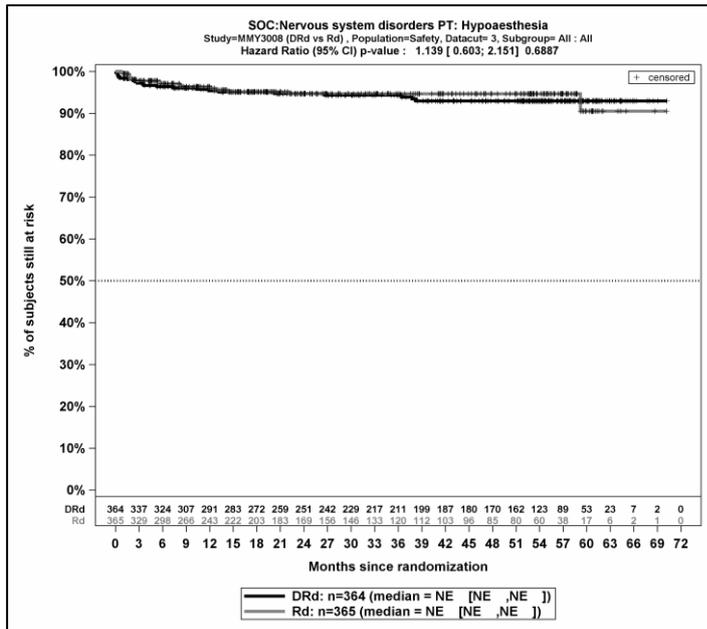
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tremor, Safety-Population, 3. Datenschnitt



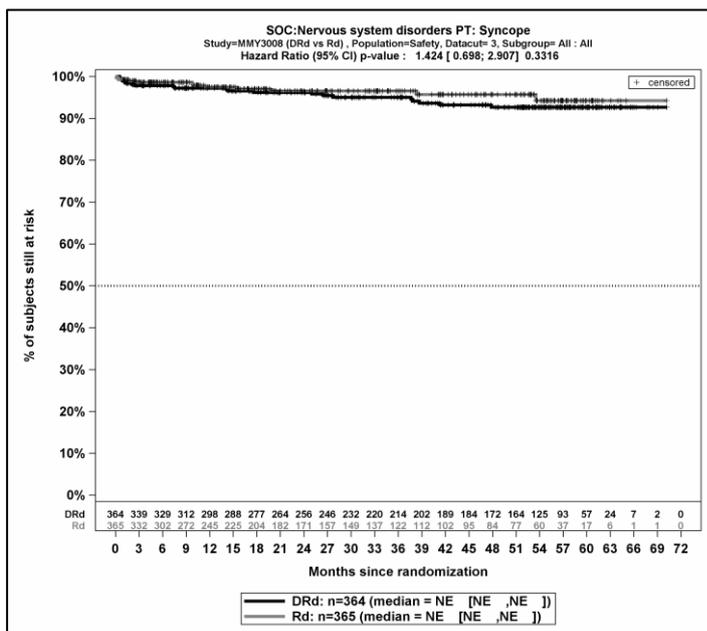
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Geschmacksstörung*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



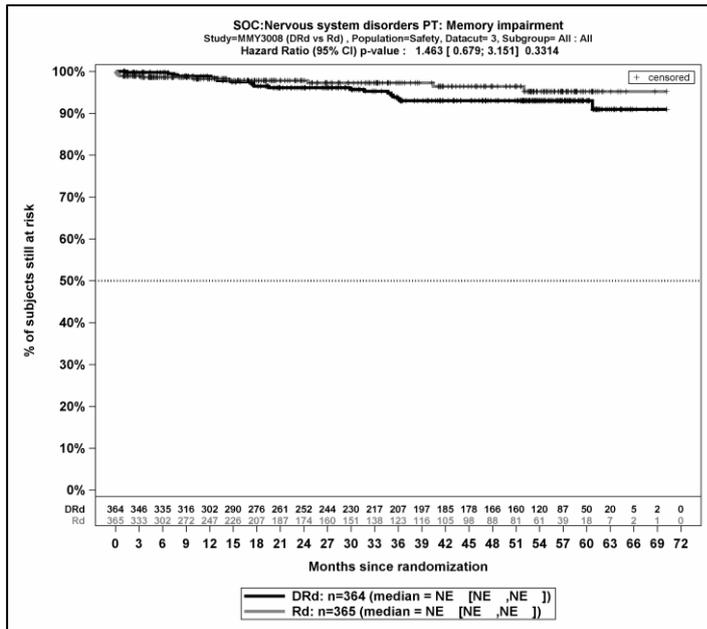
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ischialgie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



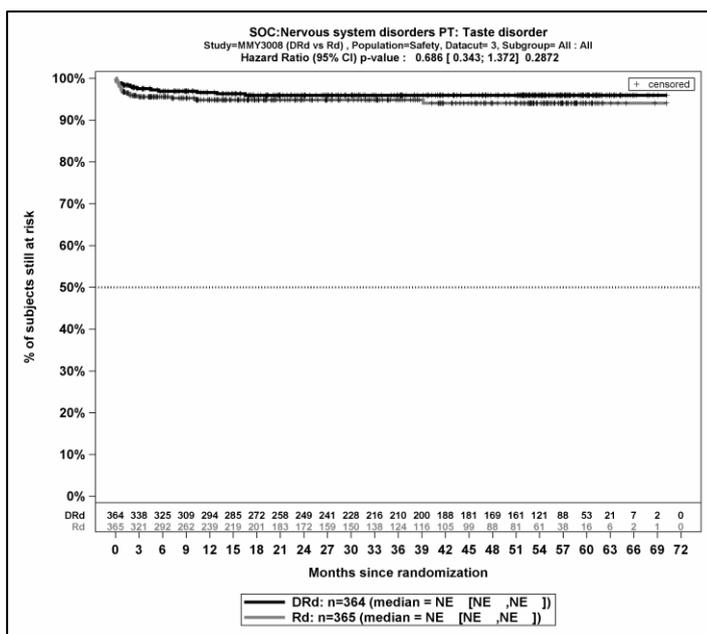
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypästhesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



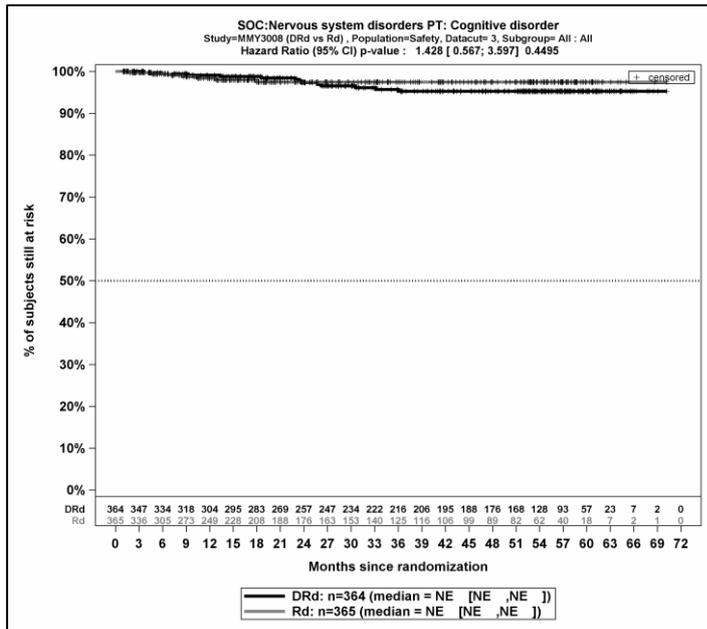
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Synkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt



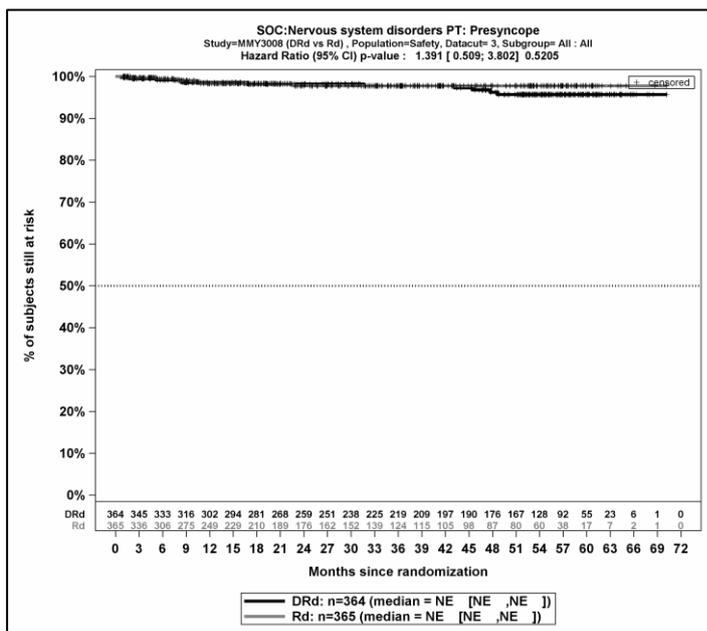
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



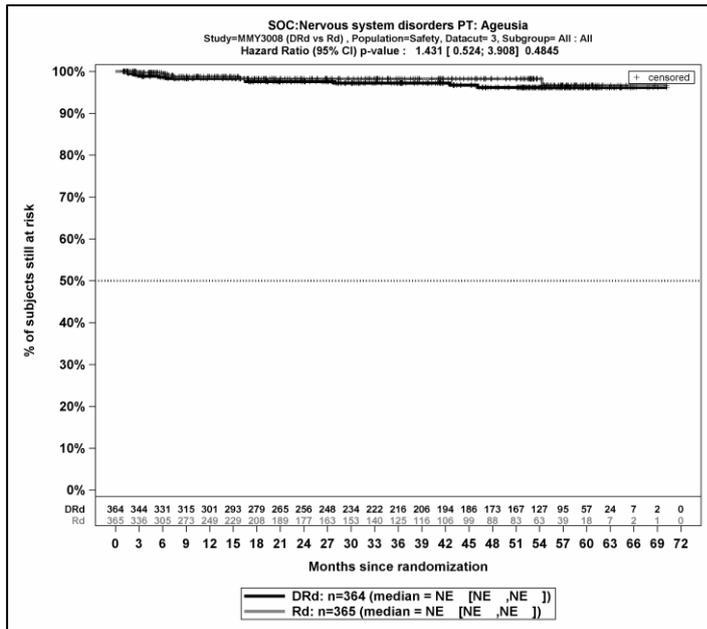
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Geschmacksstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



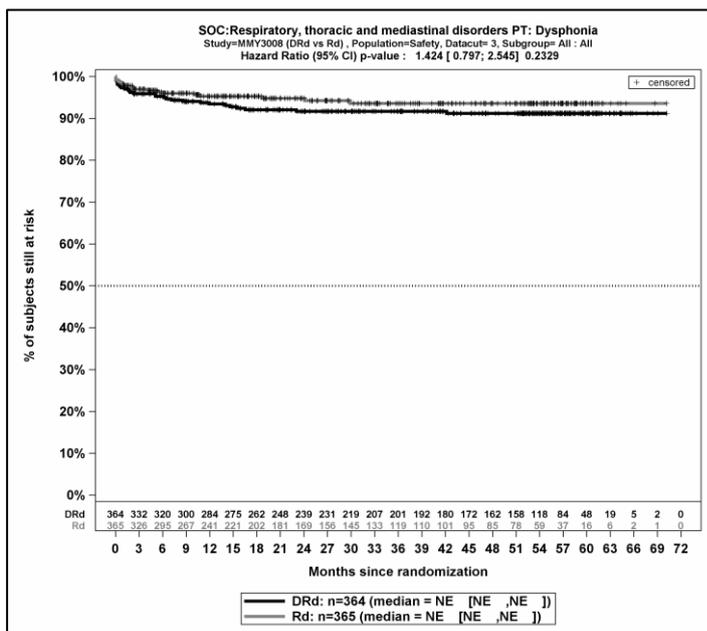
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Kognitive Störung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



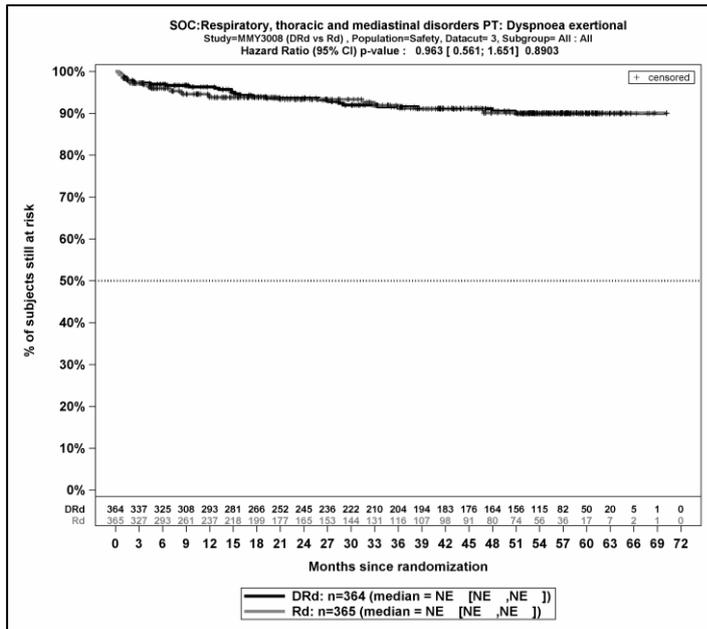
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Präsynkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt



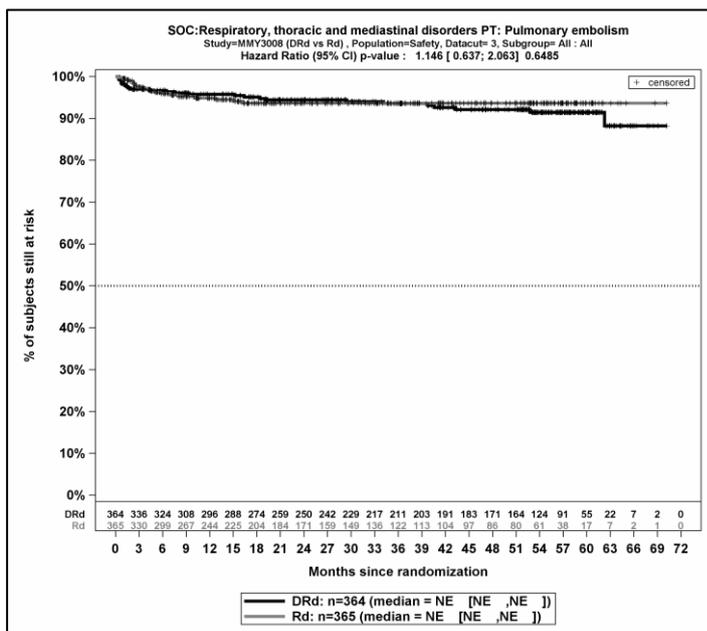
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ageusie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



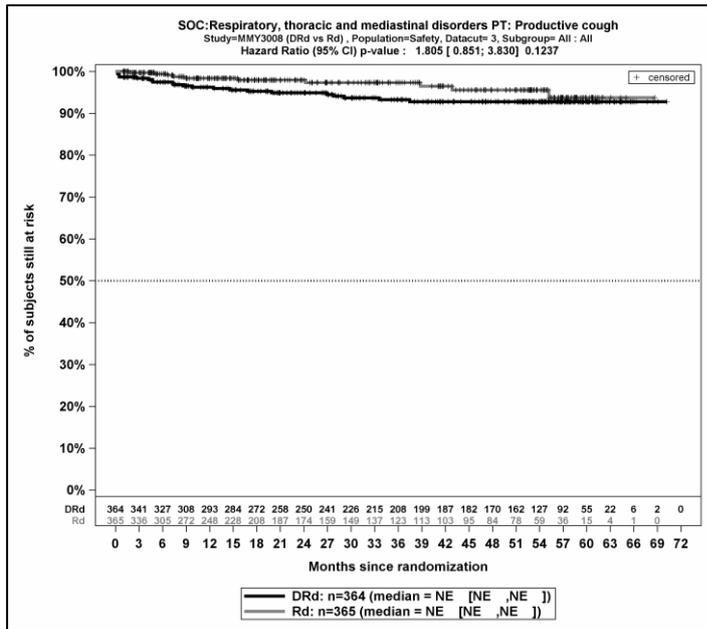
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dysphonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



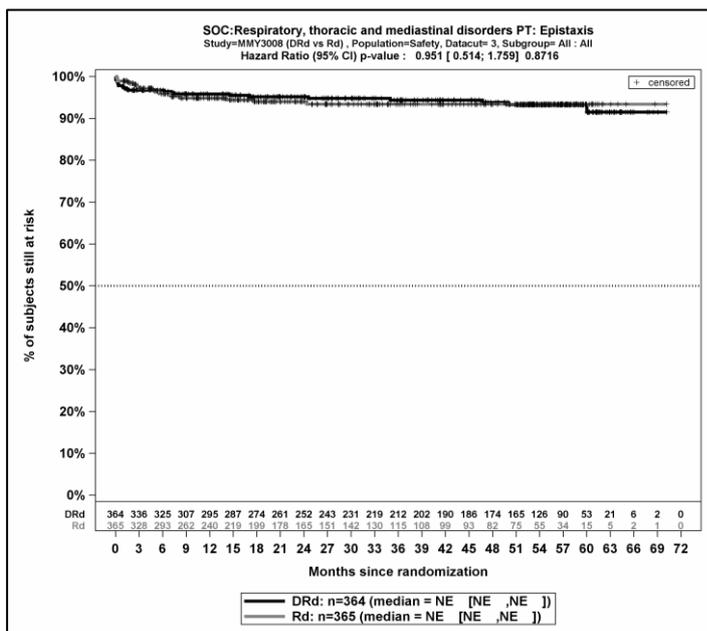
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Belastungsdyspnoe*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



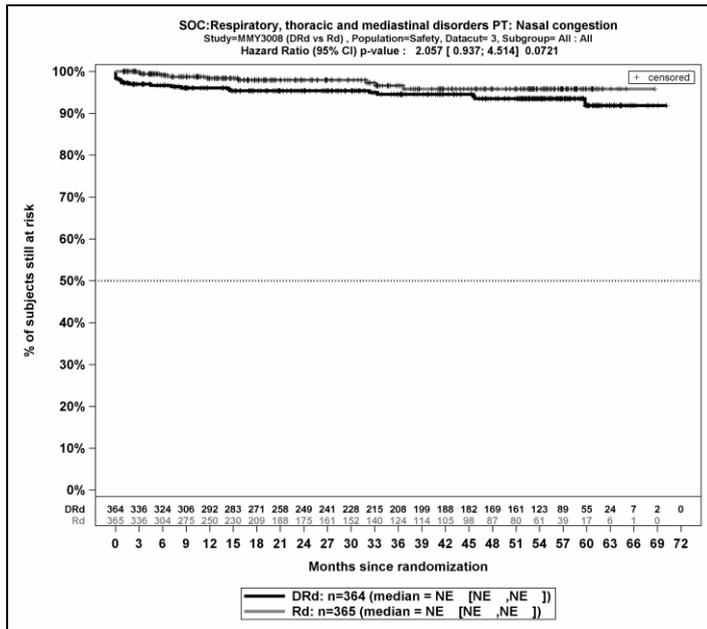
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Lungenembolie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



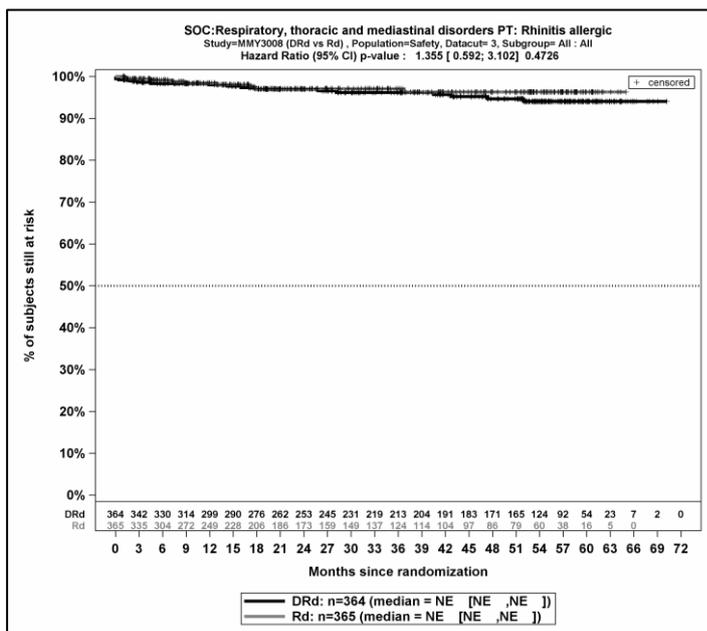
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 3. Datenschnitt



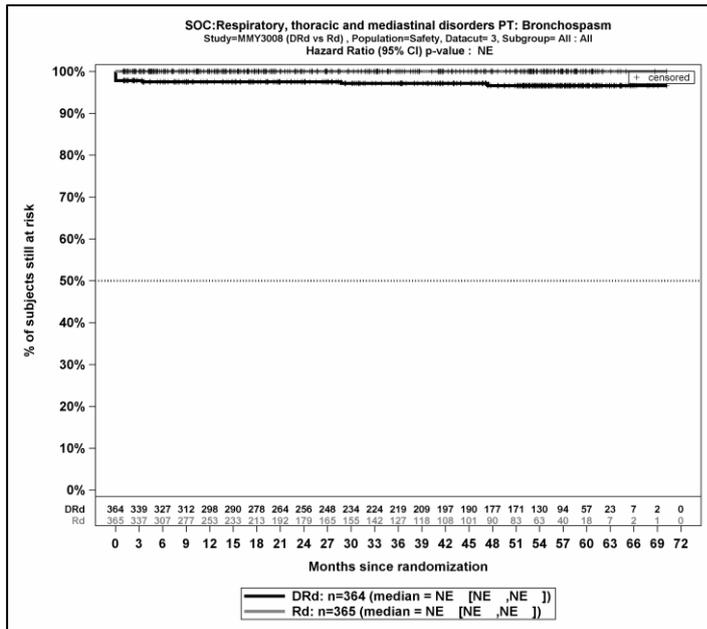
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Epistaxis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



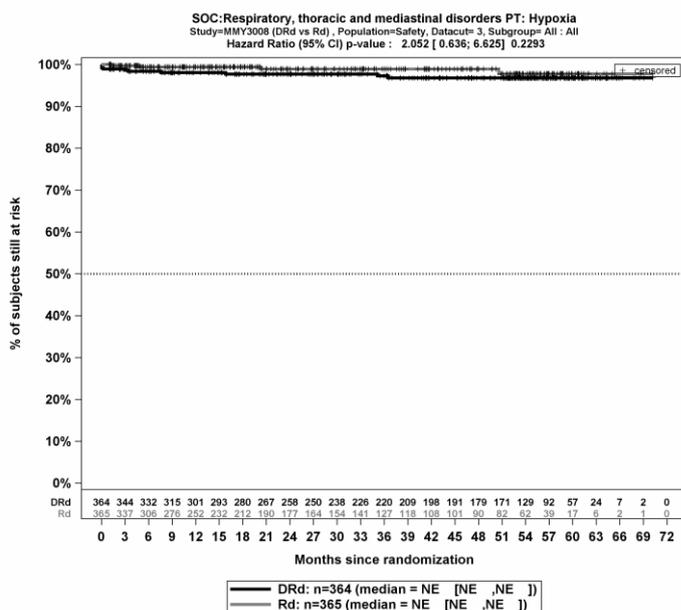
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



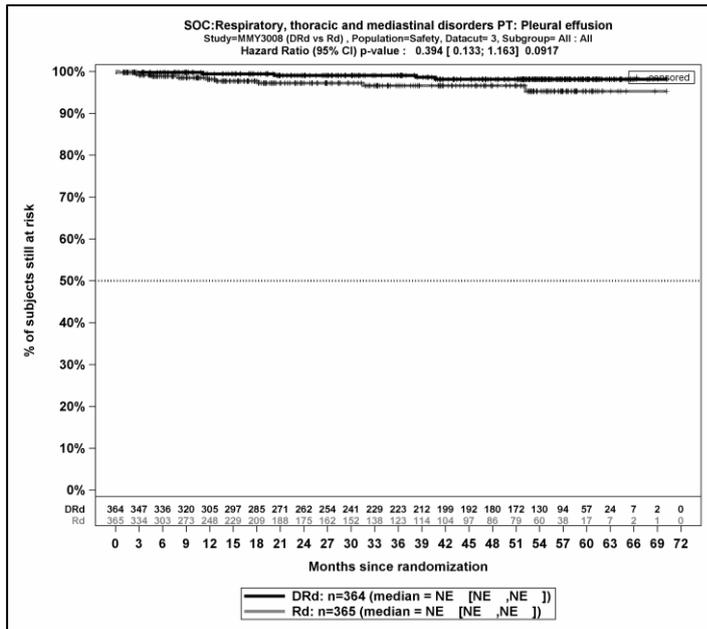
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Allergische Rhinitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



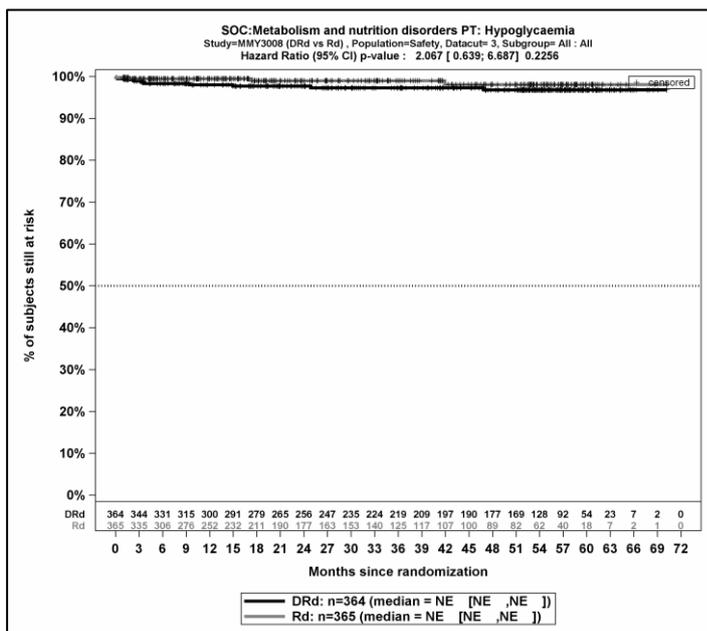
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bronchospasmus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



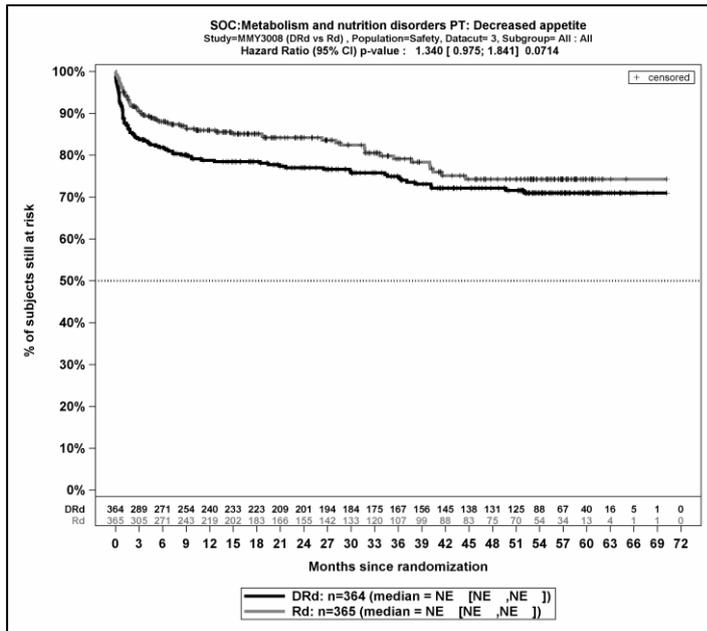
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypoxie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



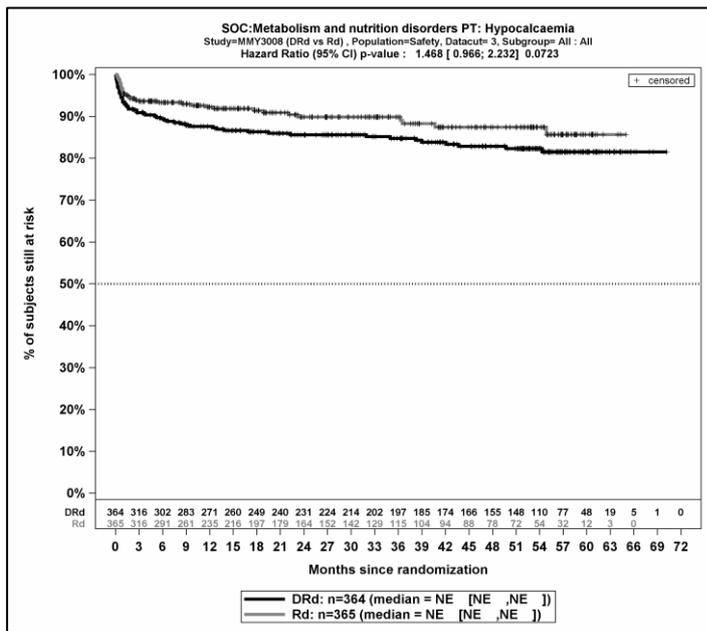
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pleuraerguss, Safety-Population, 3. Datenschnitt



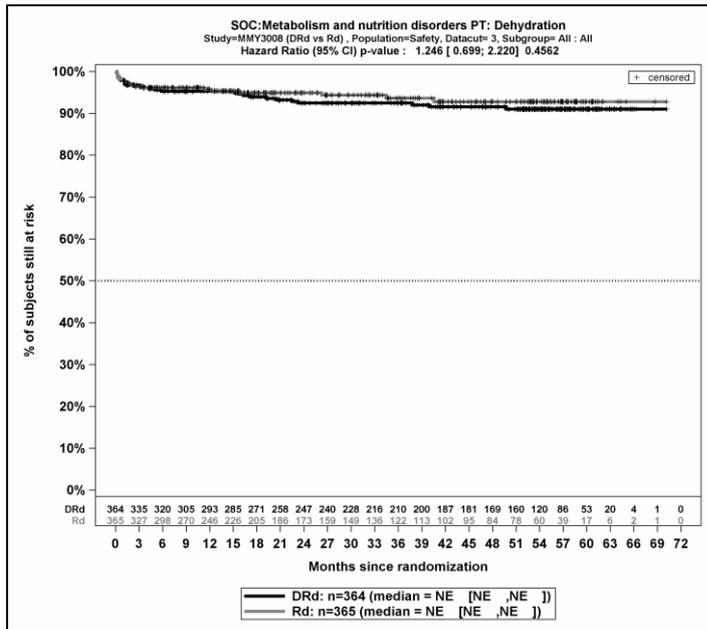
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypokaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



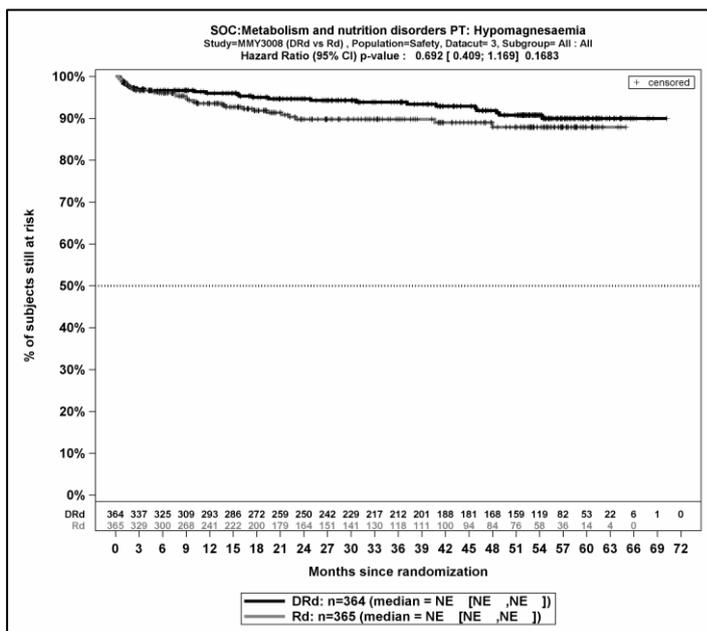
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 3. Datenschnitt



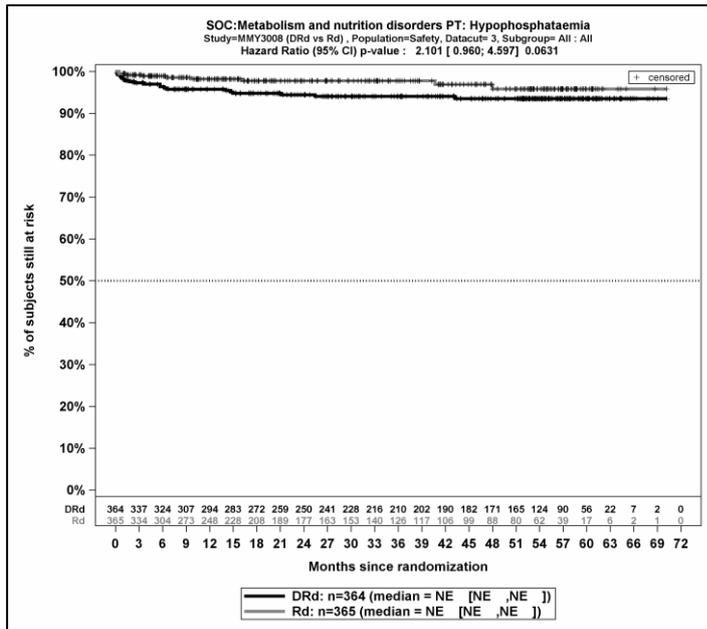
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



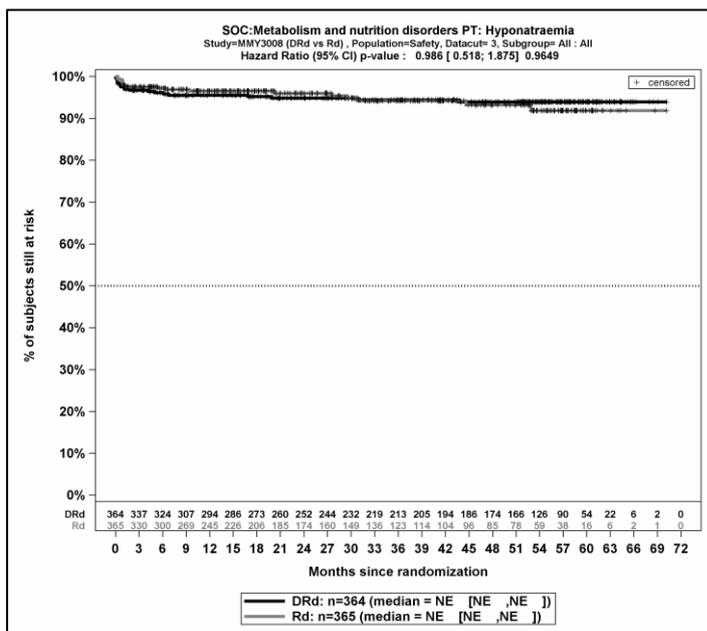
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dehydration, Safety-Population, 3. Datenschnitt



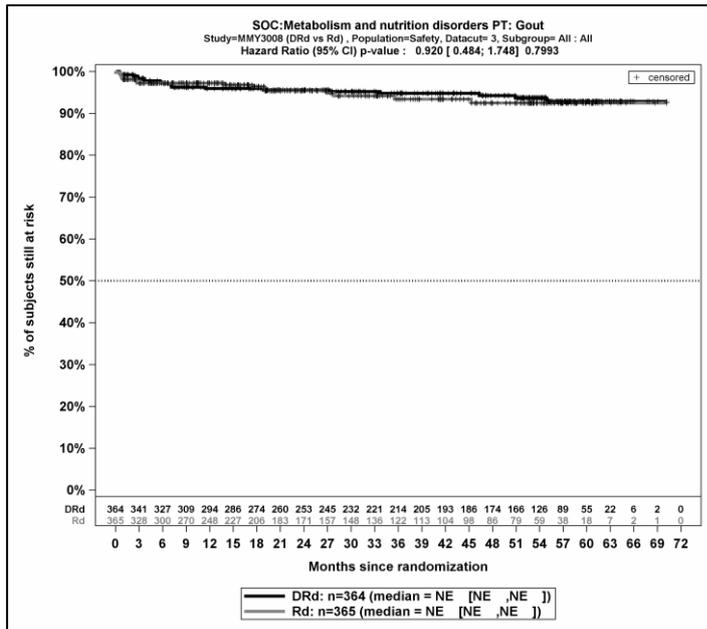
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypomagnesiämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



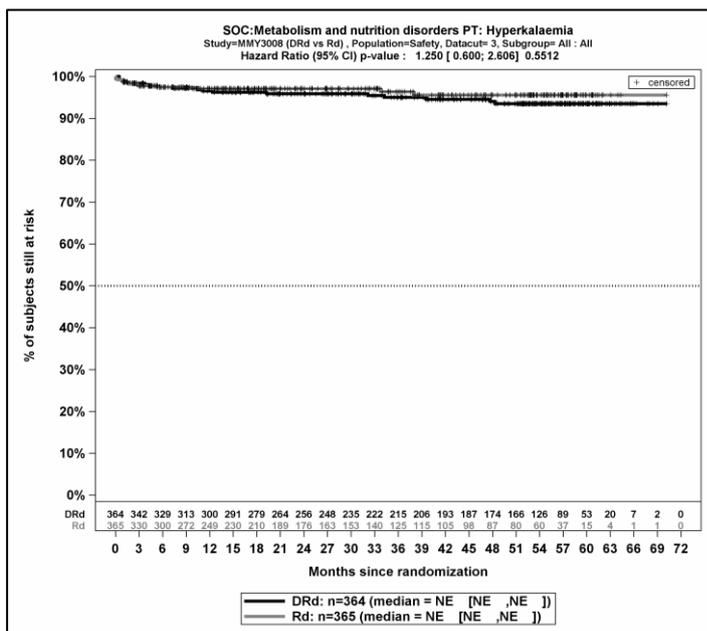
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypophosphatämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



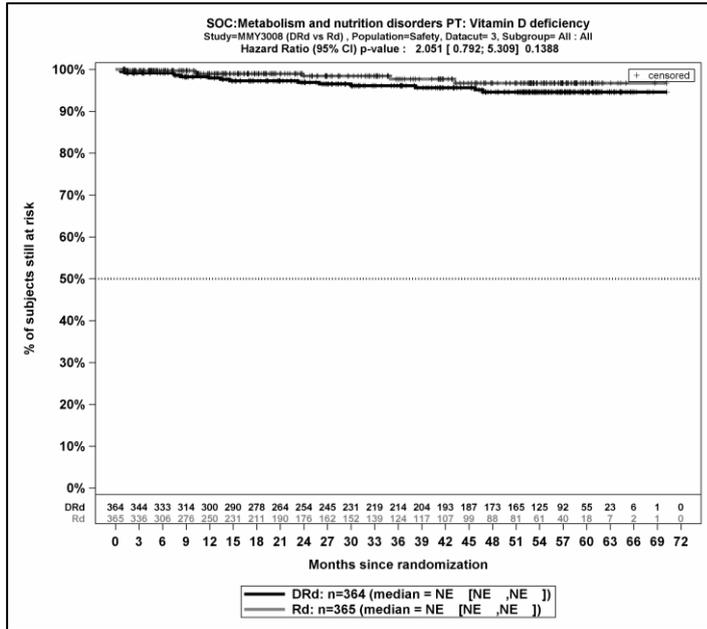
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



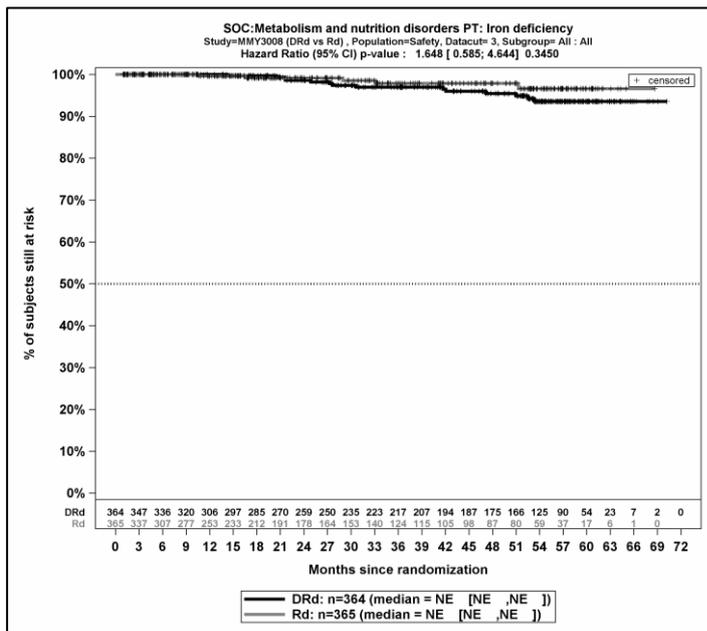
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gicht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



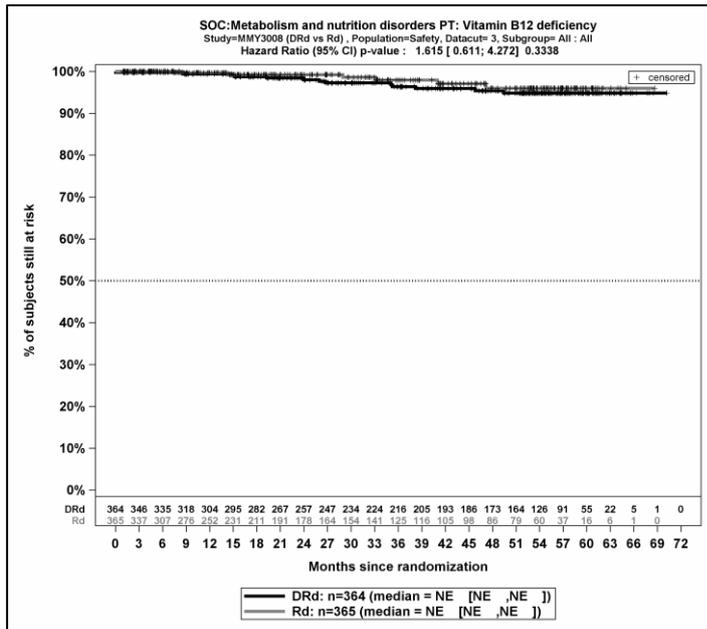
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



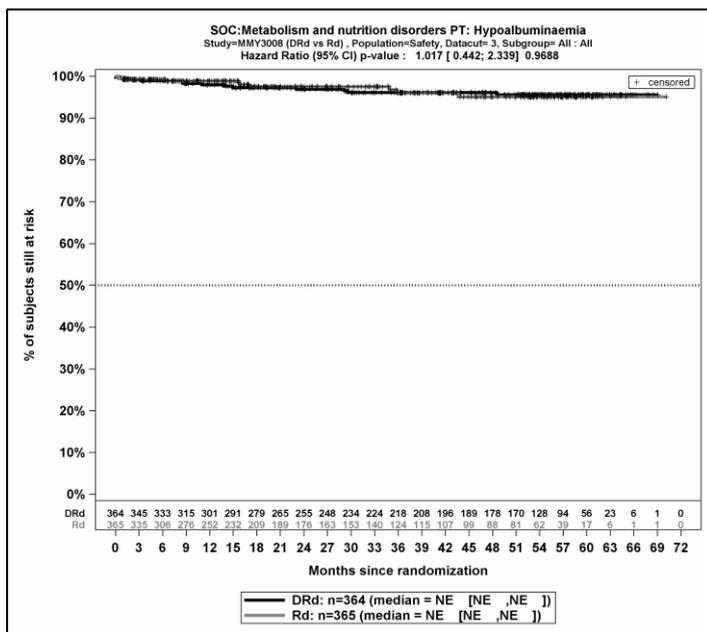
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Vitamin D-Mangel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



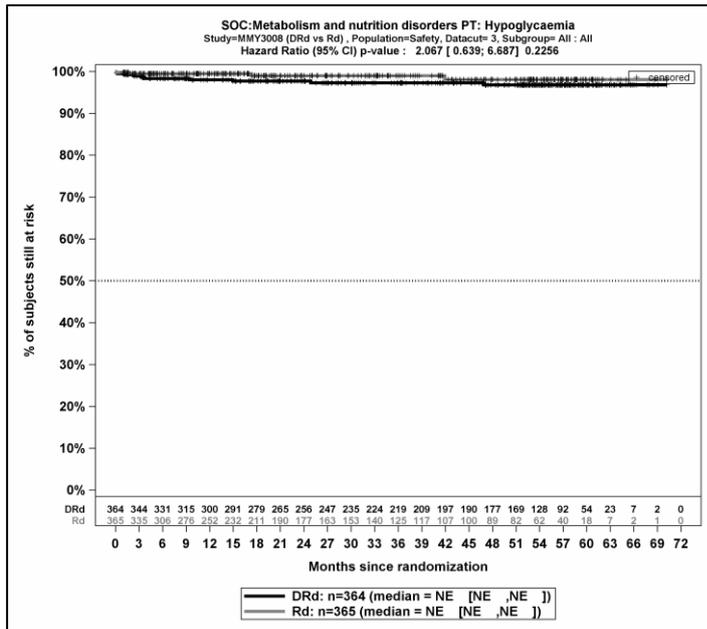
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Eisenmangel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



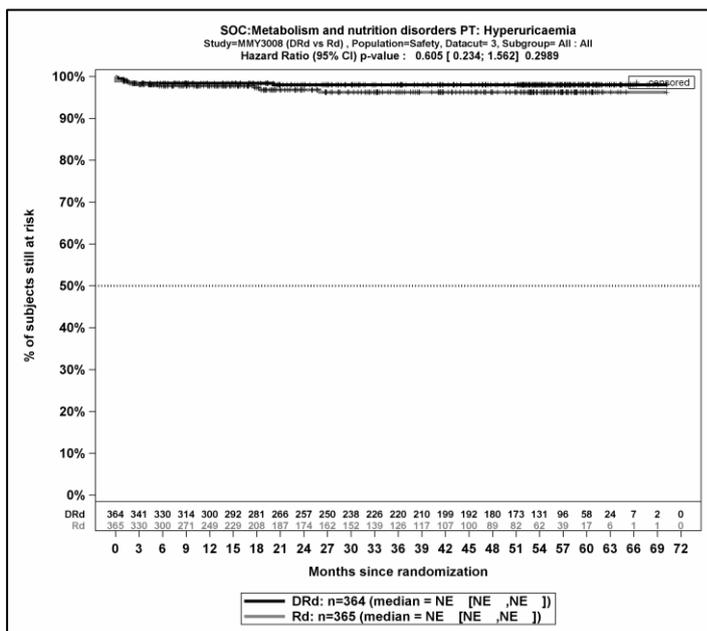
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Vitamin B12-Mangel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



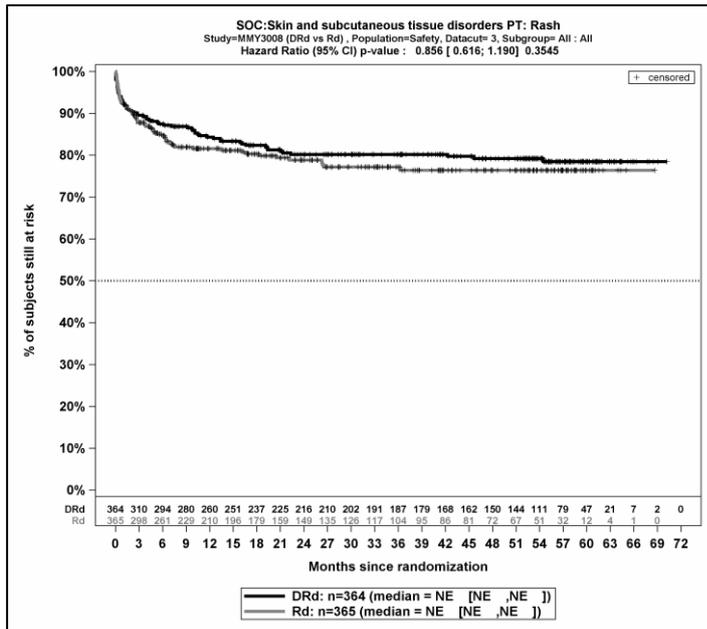
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypoalbuminämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



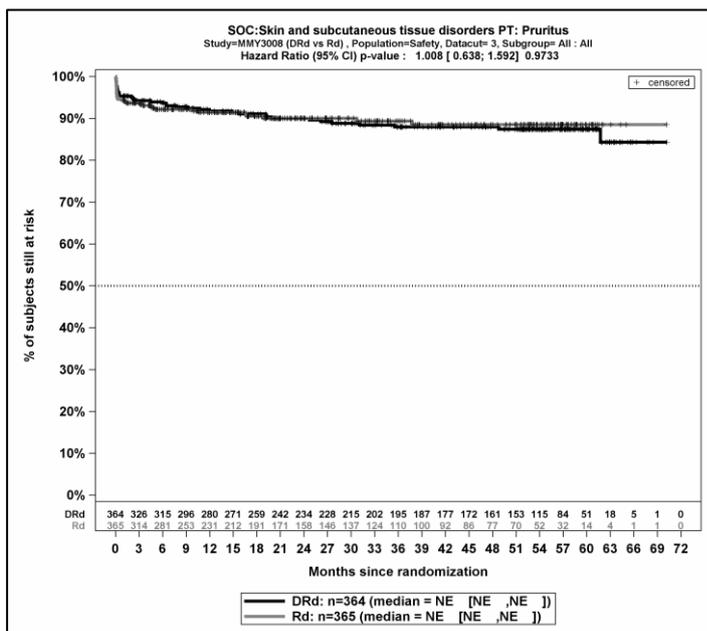
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypoglykämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



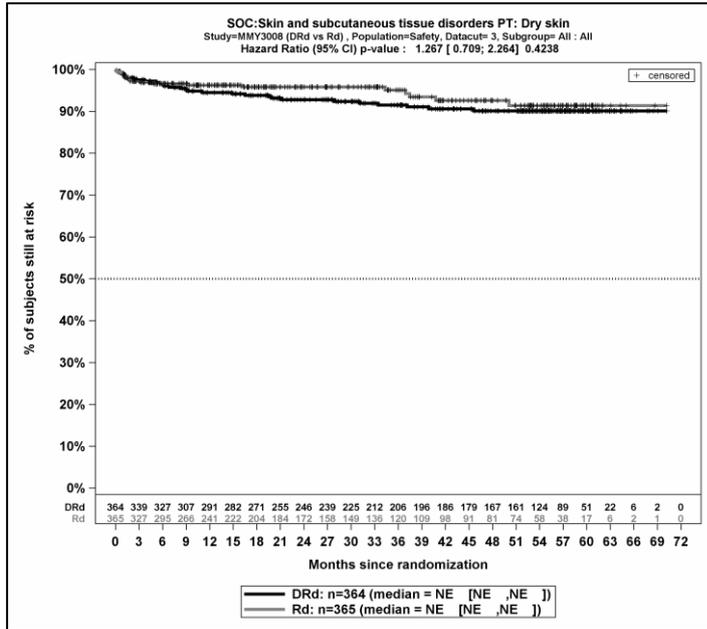
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperurikämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



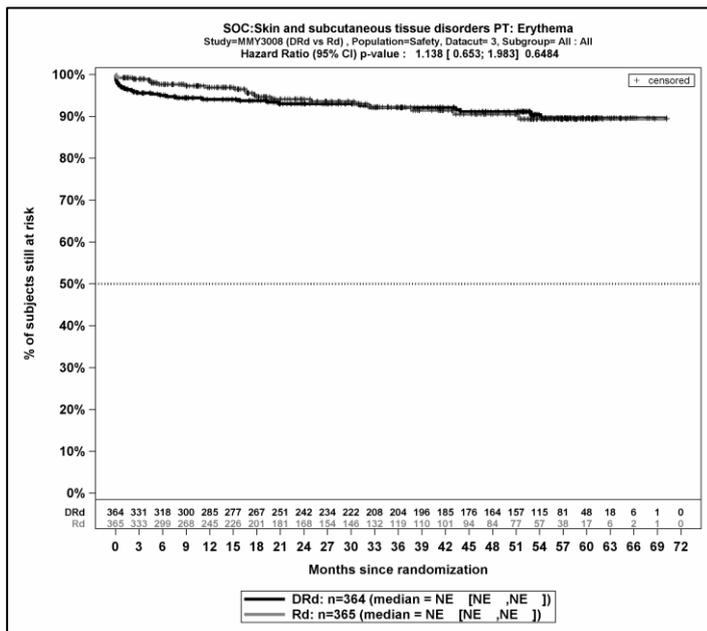
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



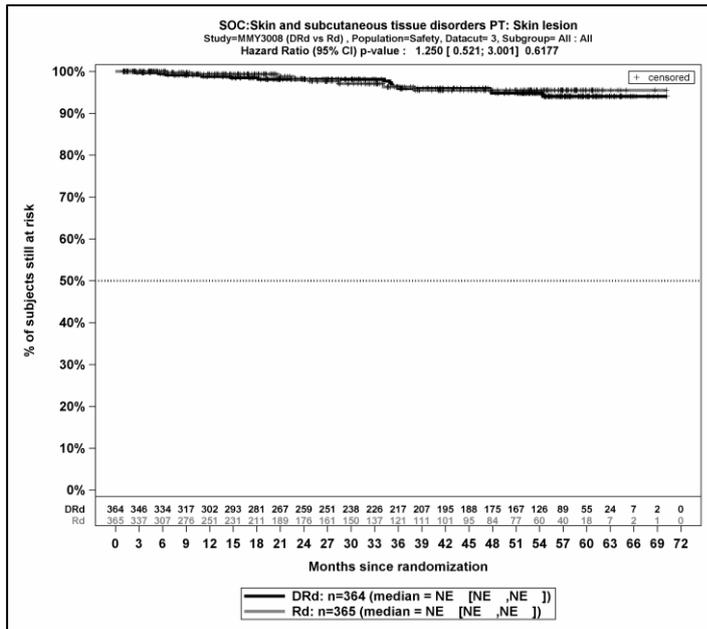
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pruritus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



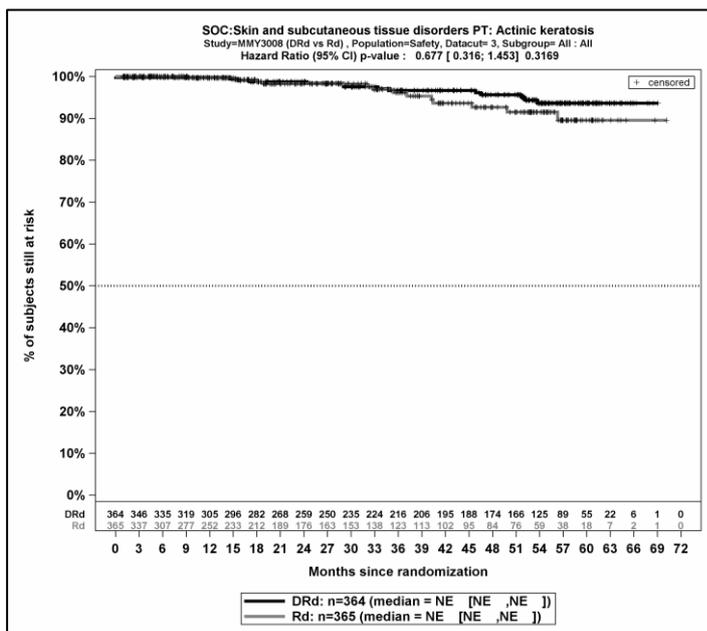
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Trockene Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt



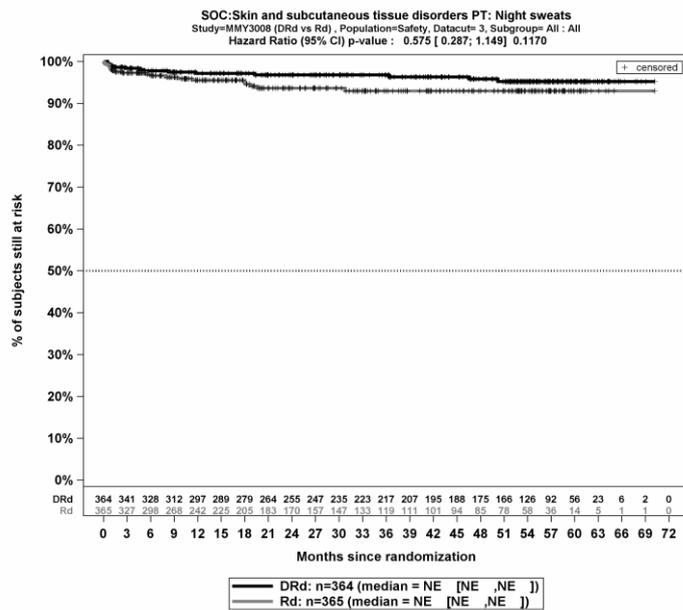
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erythem, Safety-Population, 3. Datenschnitt



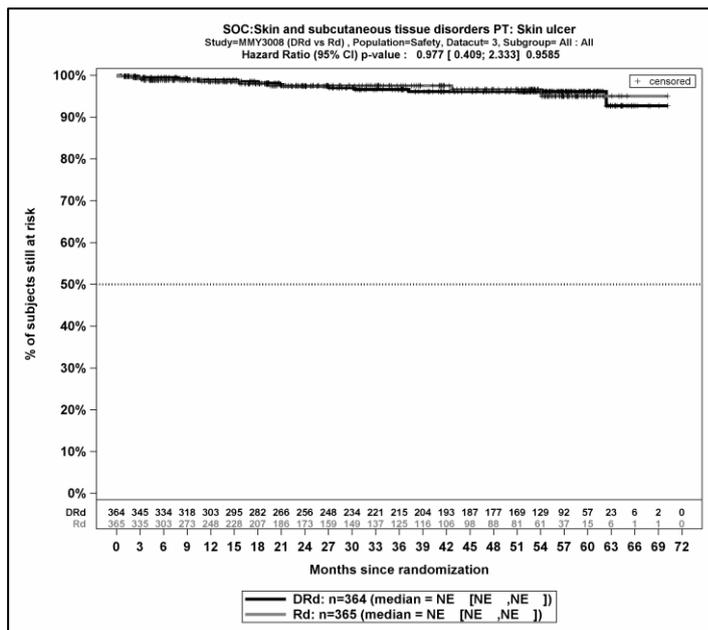
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hautläsion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



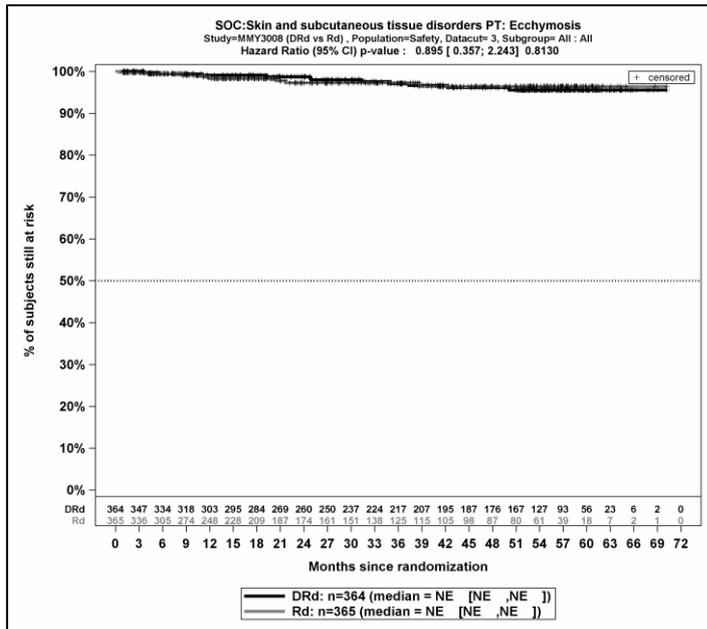
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Keratosis actinica, Safety-Population, 3. Datenschnitt



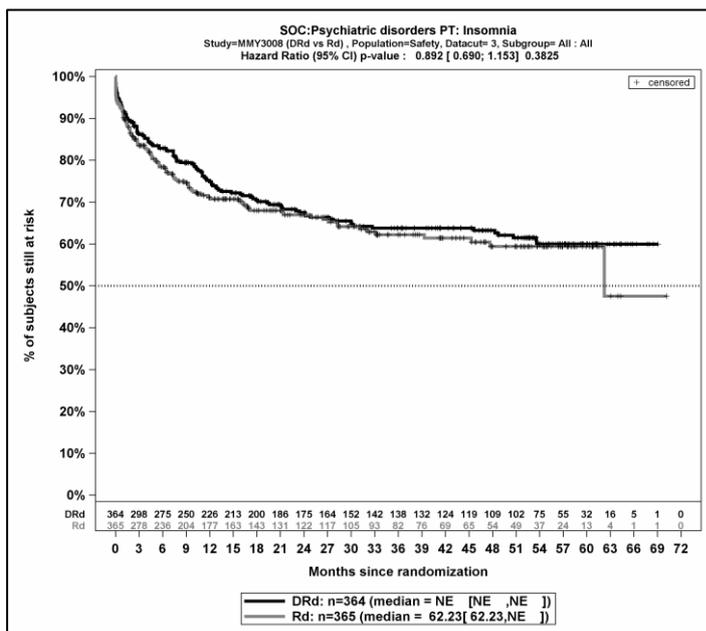
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Nächtliche Schweißausbrüche, Safety-Population, 3. Datenschnitt



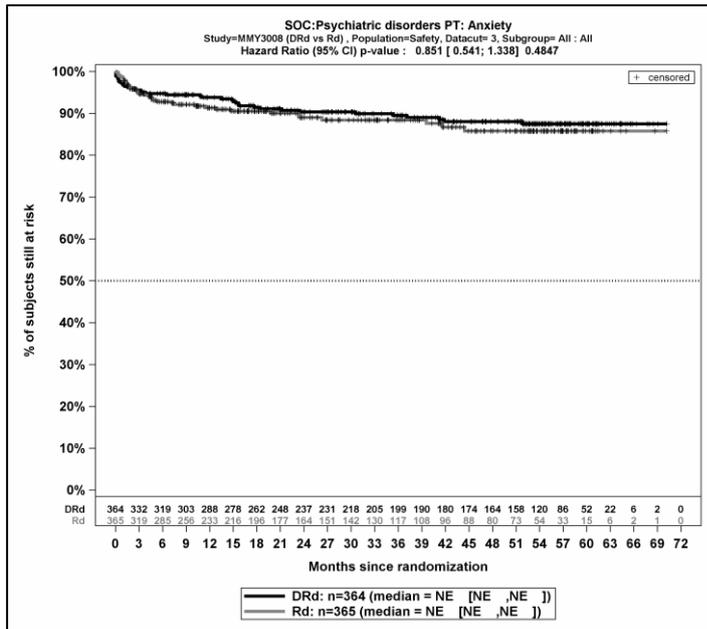
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Hautulkus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



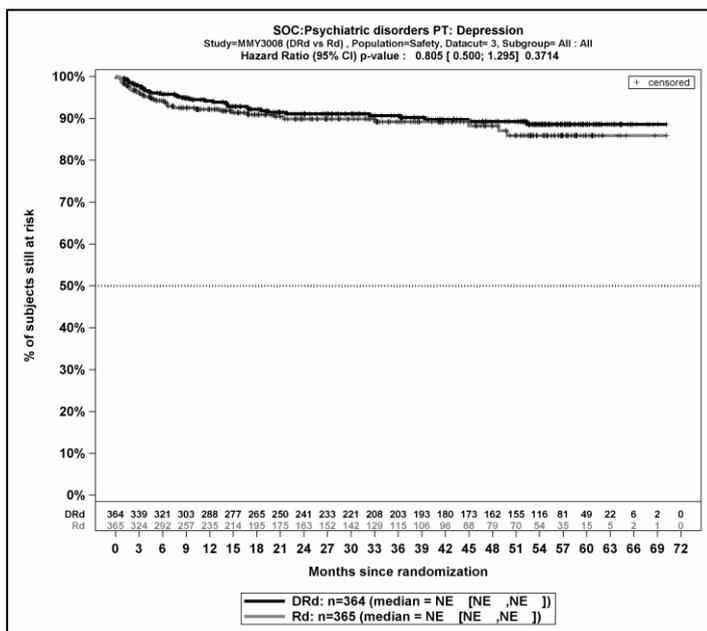
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ekchymose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



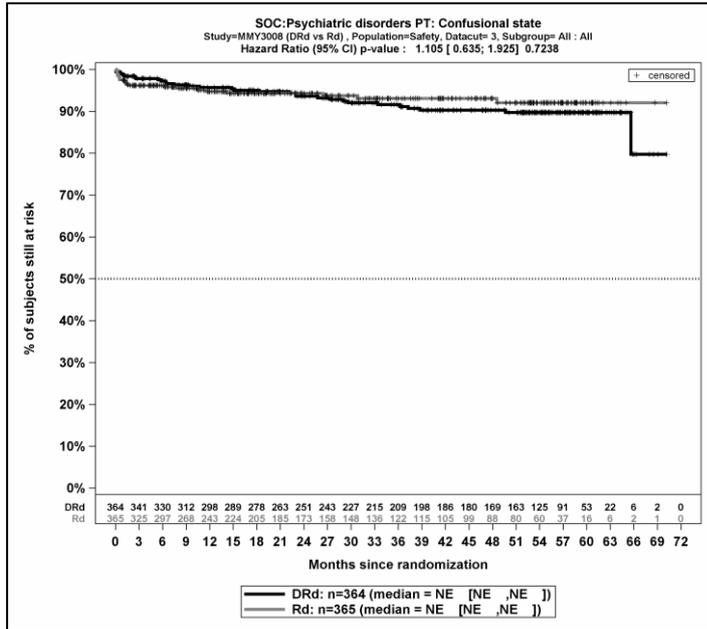
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



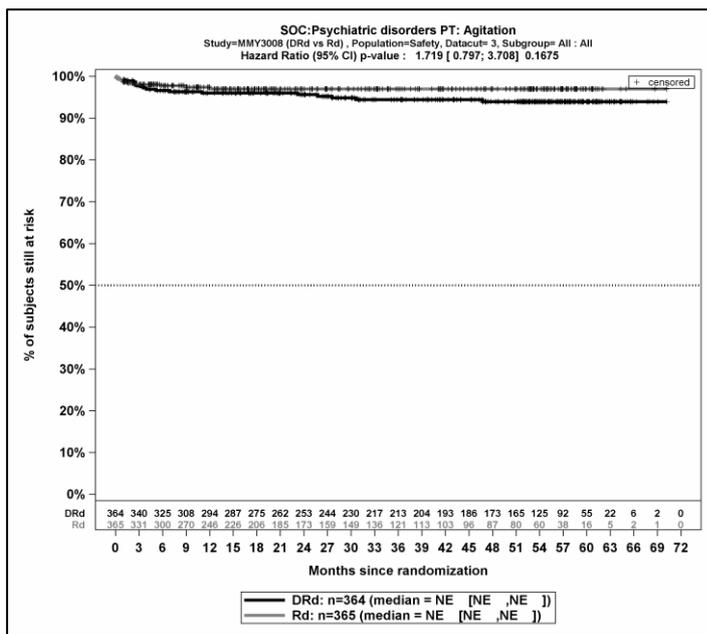
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Angst*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



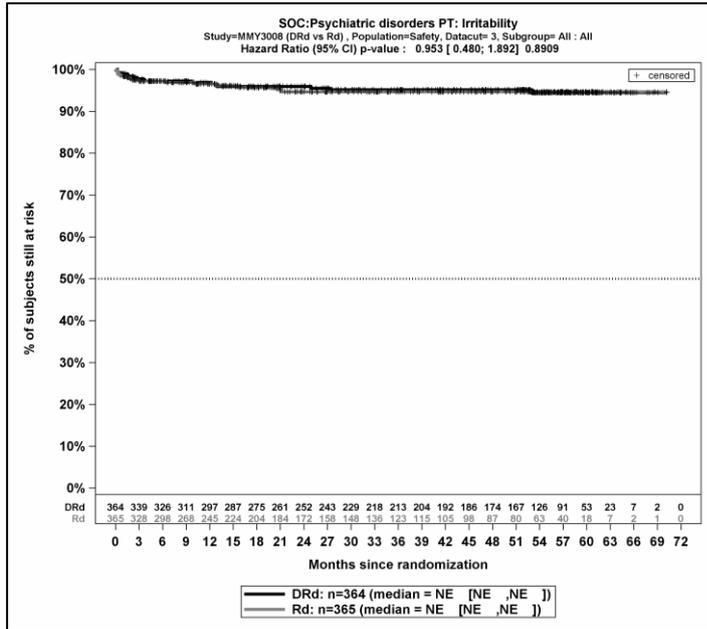
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Depression*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



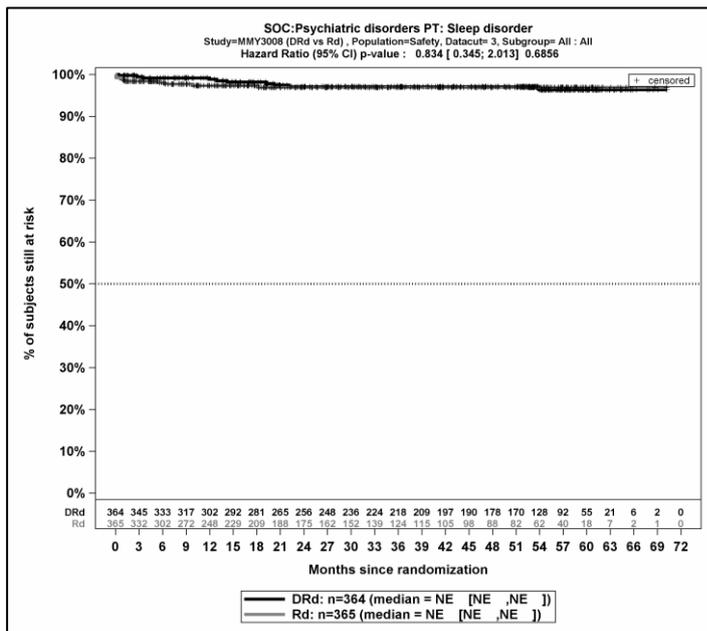
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



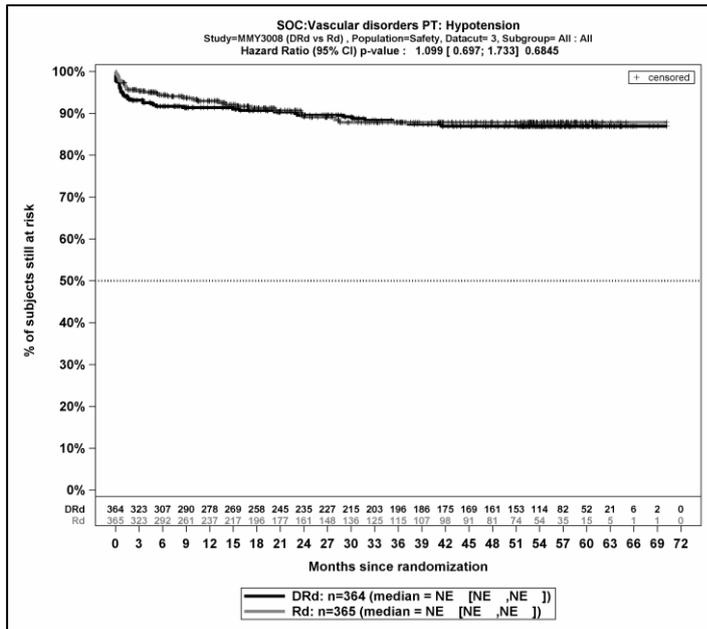
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Agitiertheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



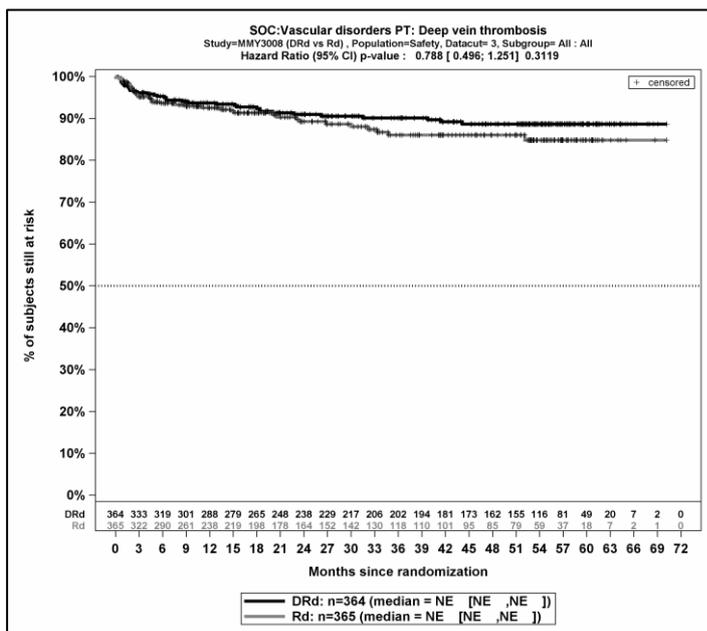
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Reizbarkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



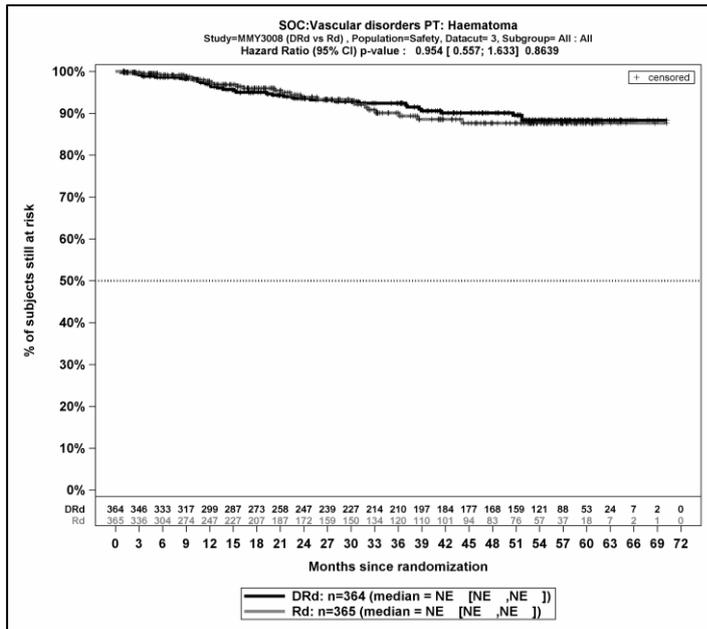
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schlafstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



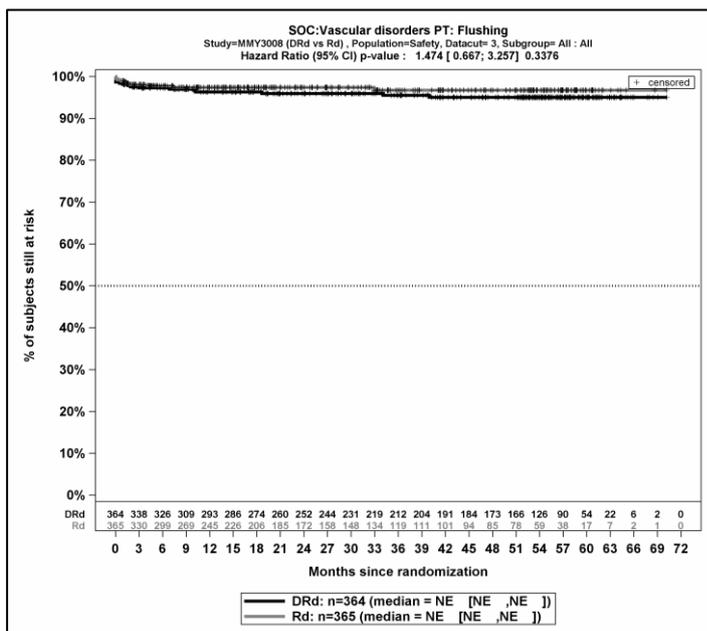
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypotonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



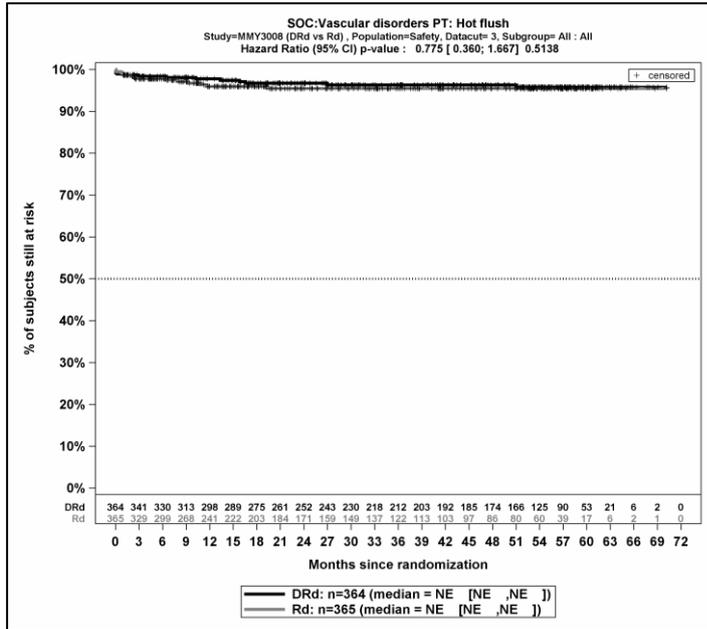
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tiefe Beinvenenthrombose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



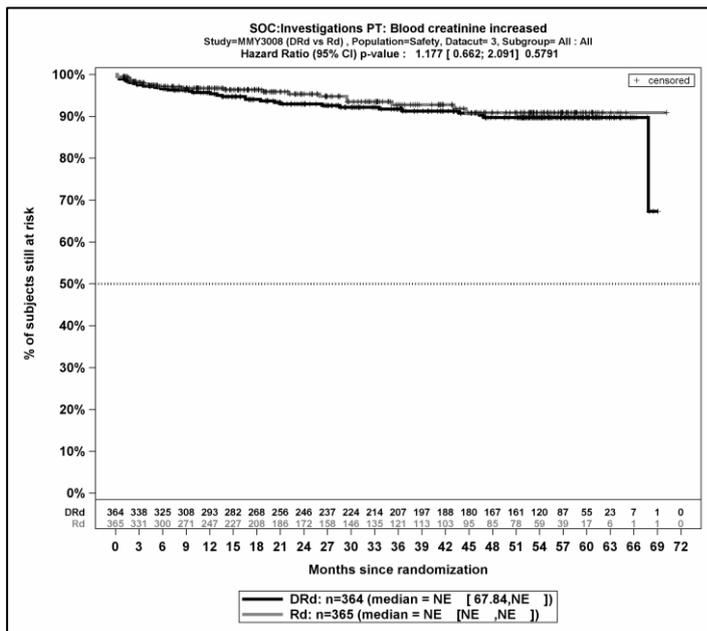
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hämatom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



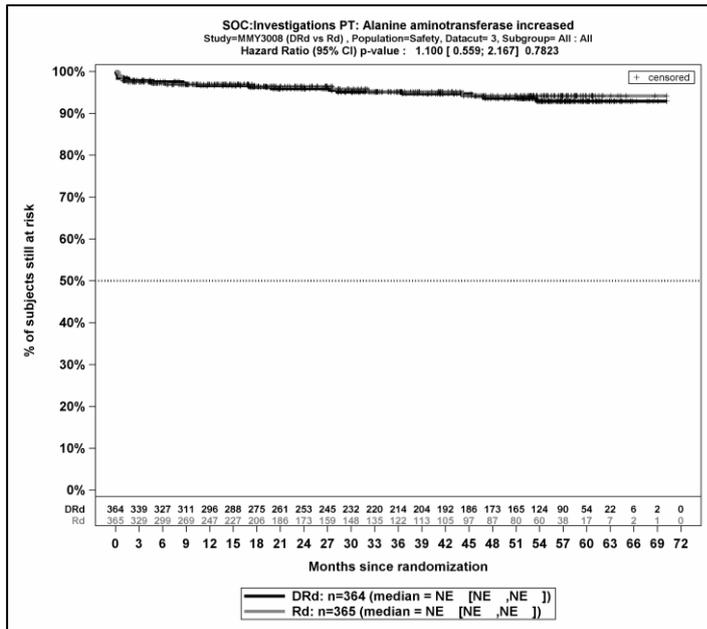
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hitzegefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt



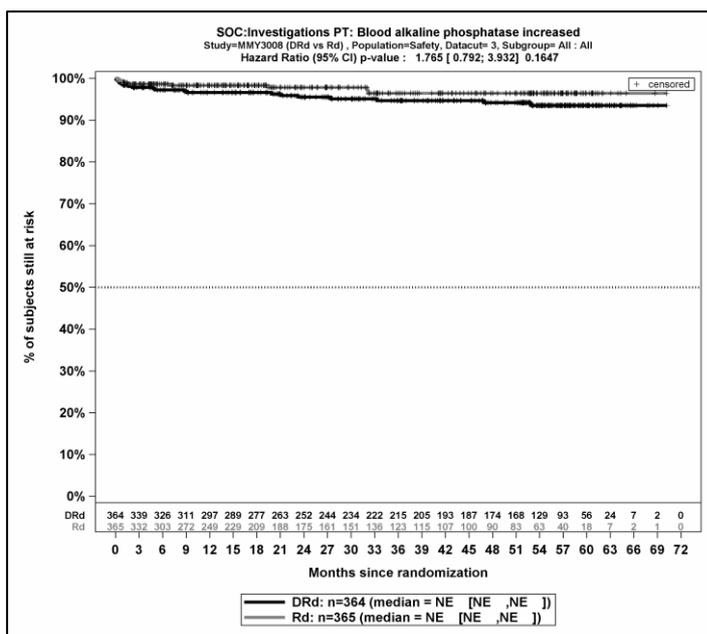
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hitzewallung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



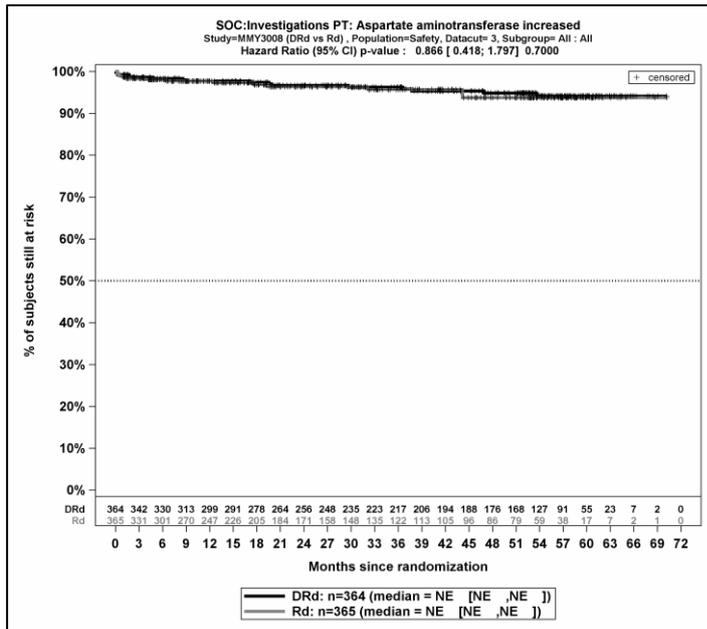
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Kreatinin im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



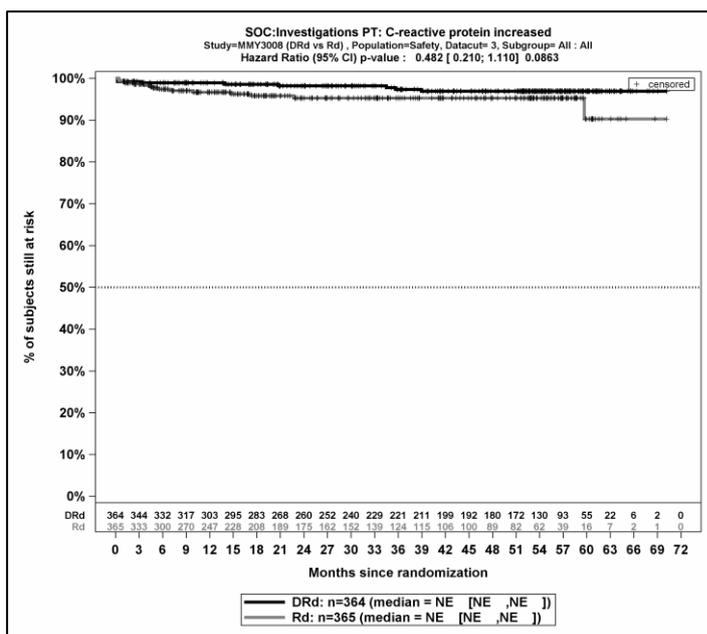
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



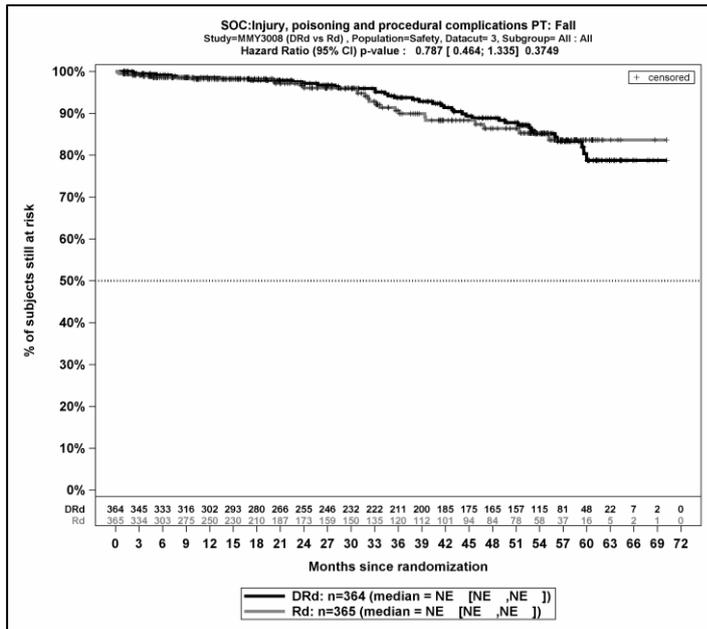
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



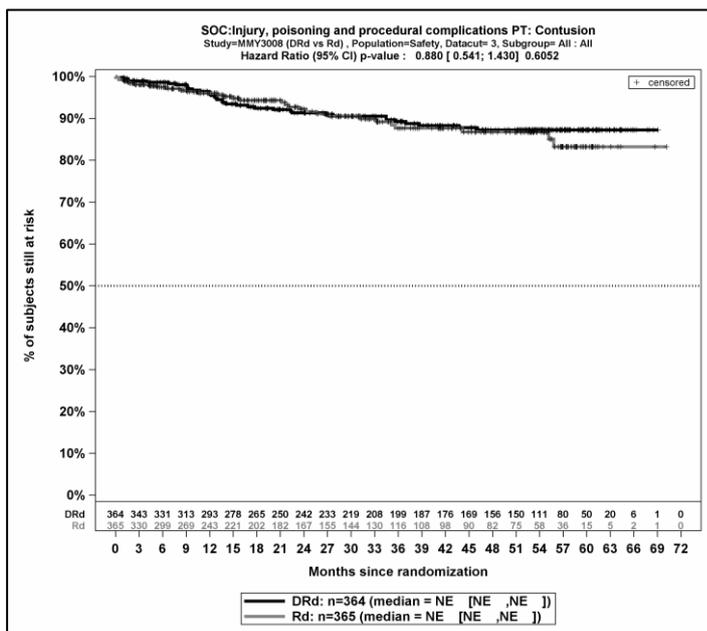
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



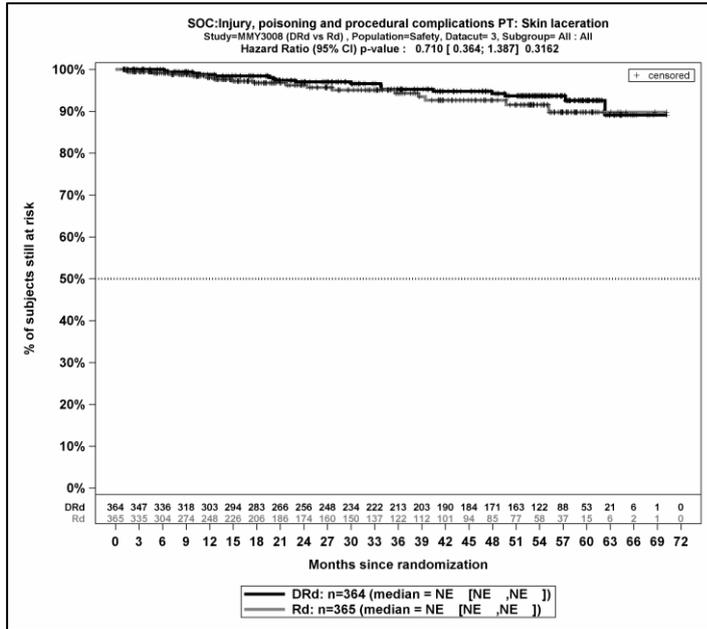
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT C-reaktives Protein erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



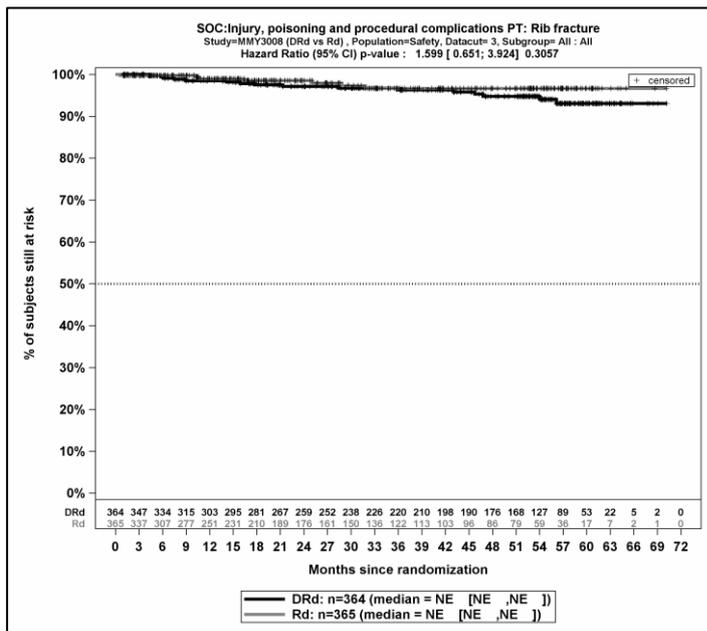
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sturz*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



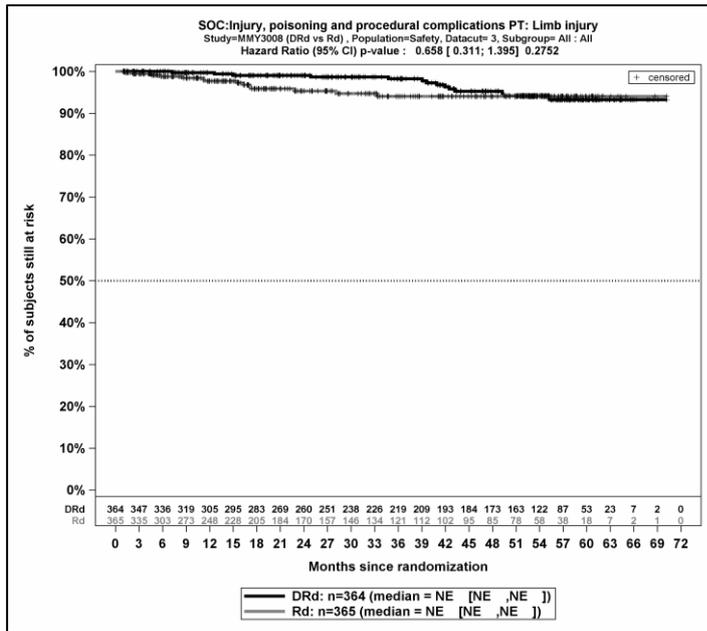
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kontusion*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



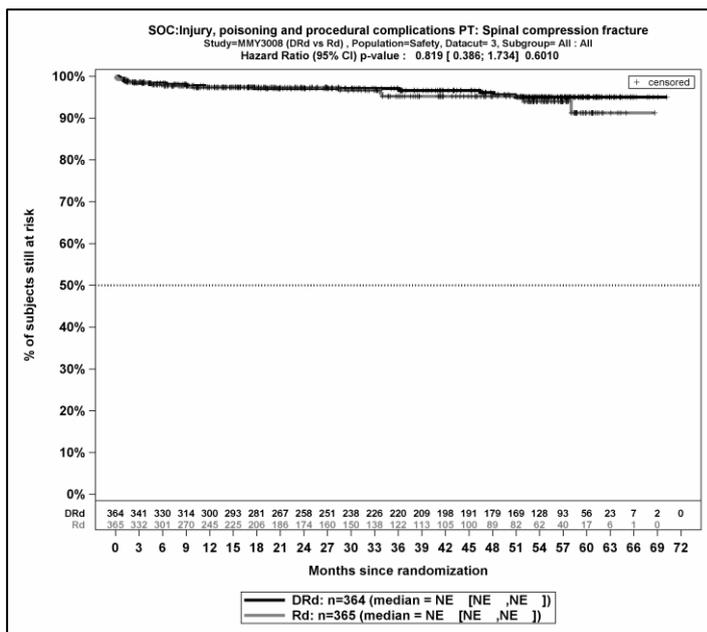
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hauteinriss*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



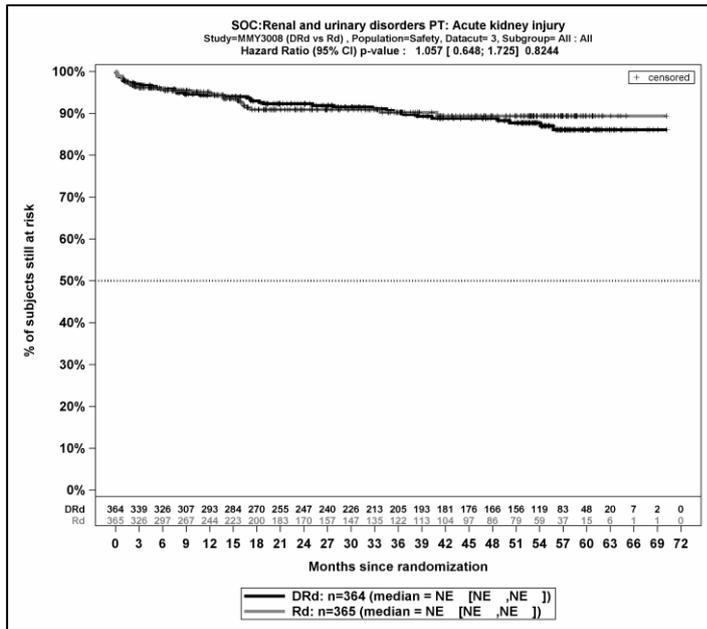
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rippenfraktur*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



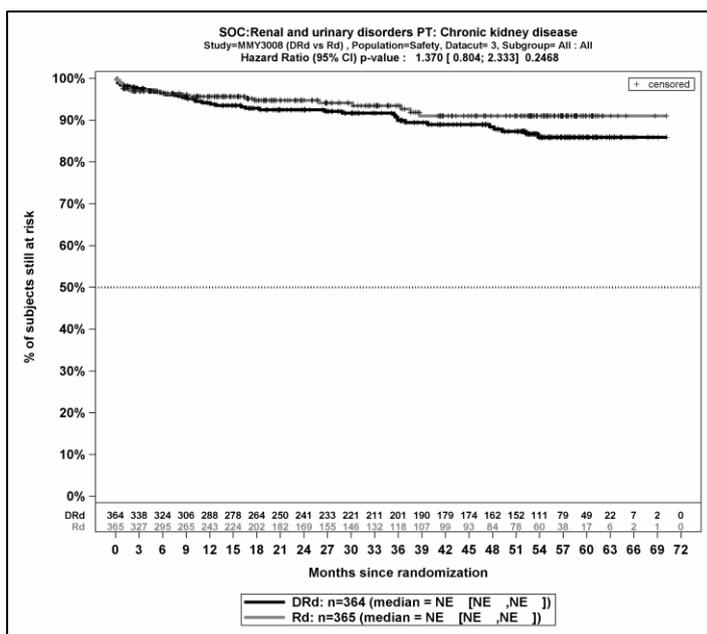
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



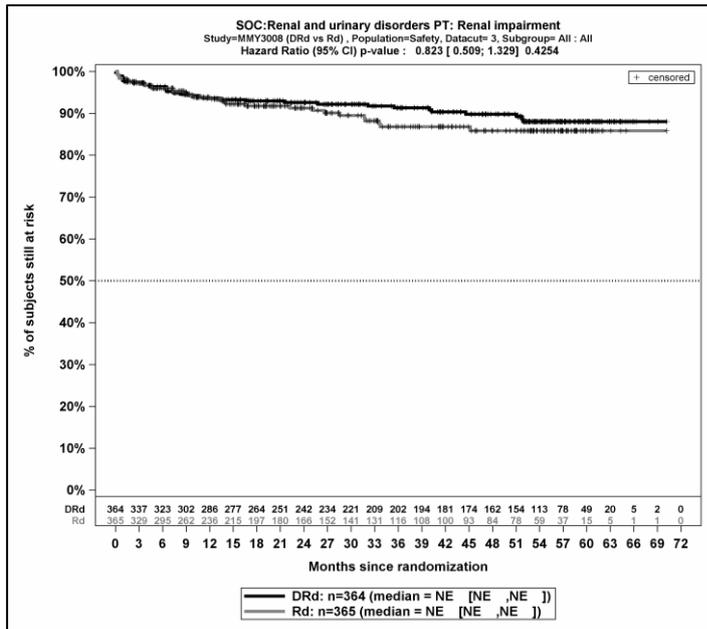
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Wirbelsäulen-kompressionsfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt



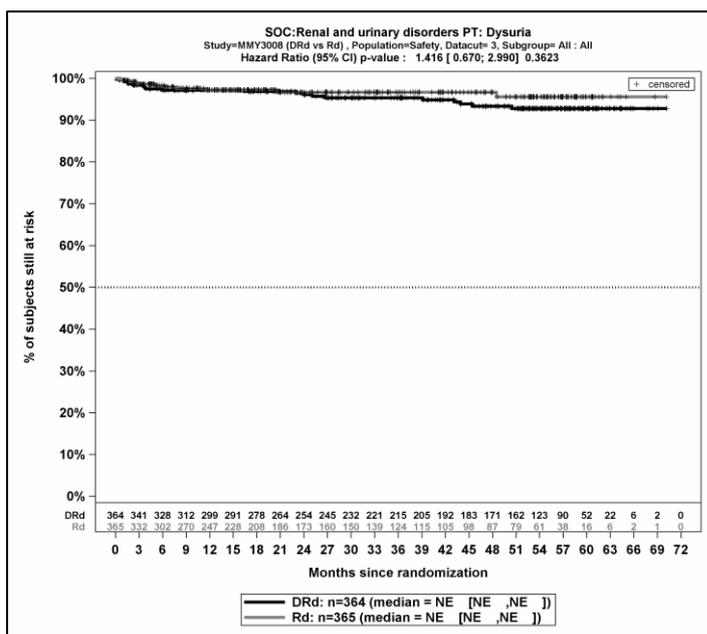
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



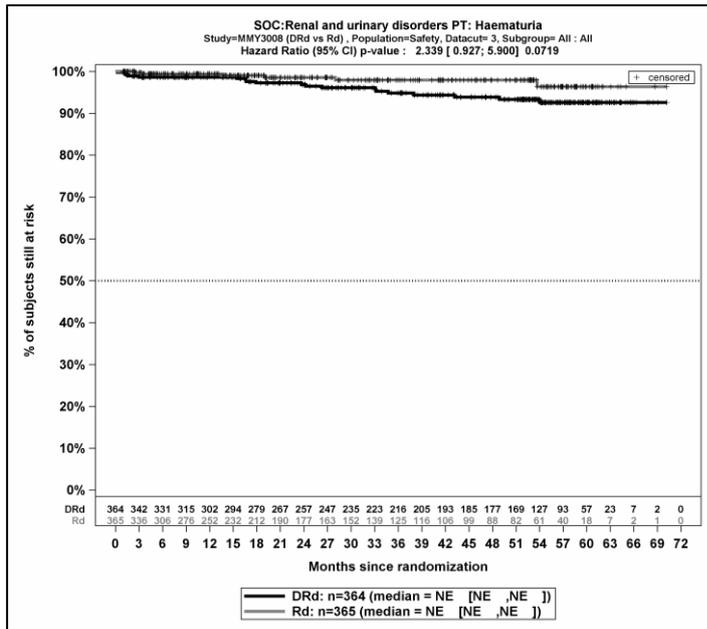
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



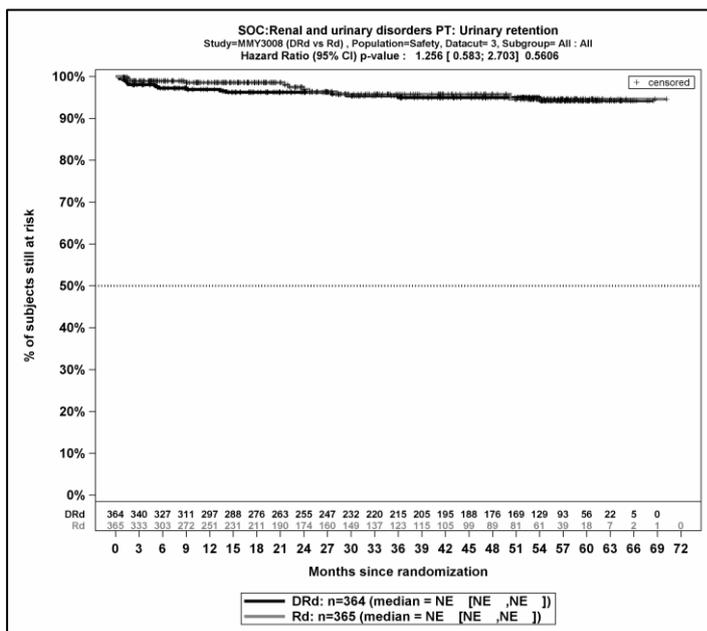
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nierenfunktions-beinträchtigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



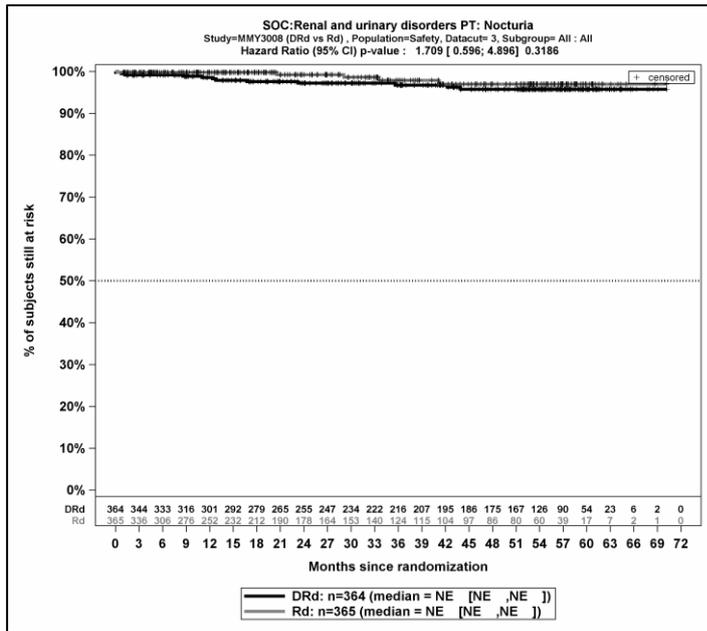
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dysurie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



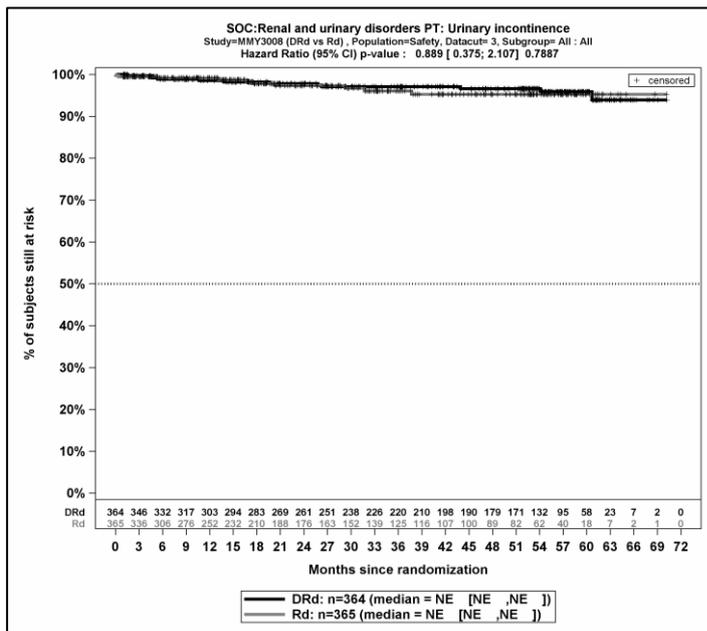
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämaturie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



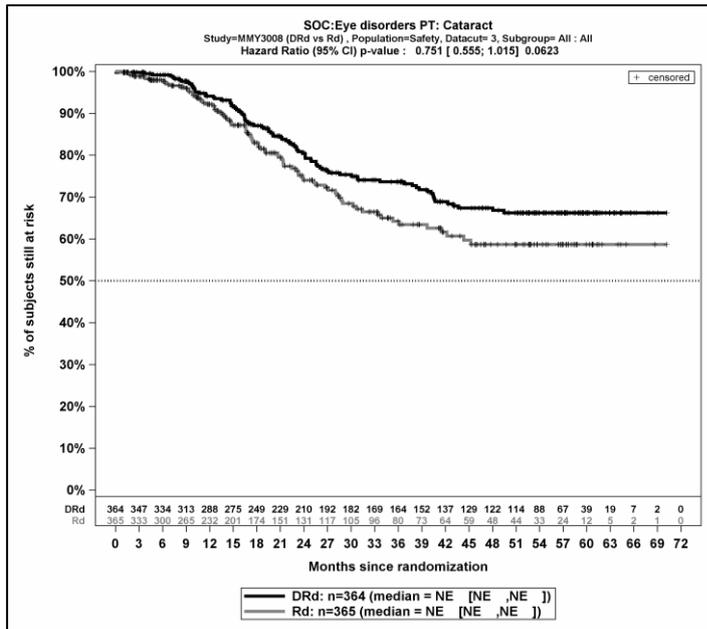
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämaturie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



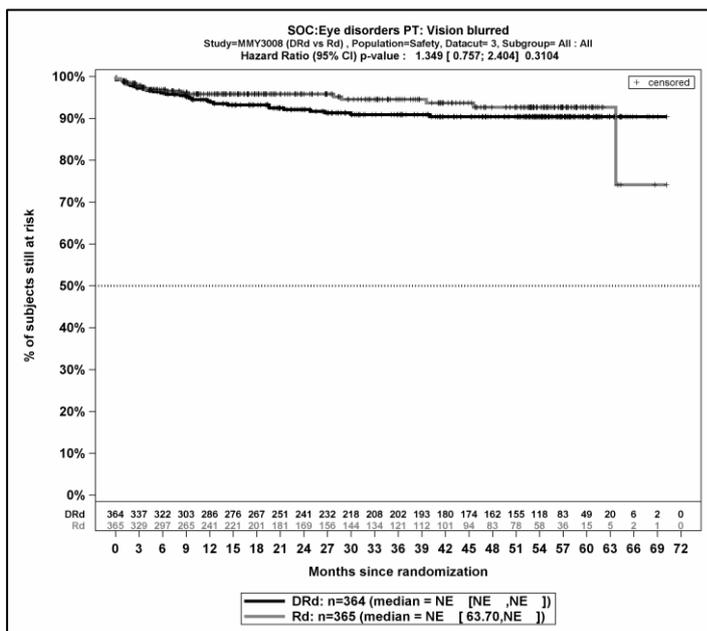
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nykturie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



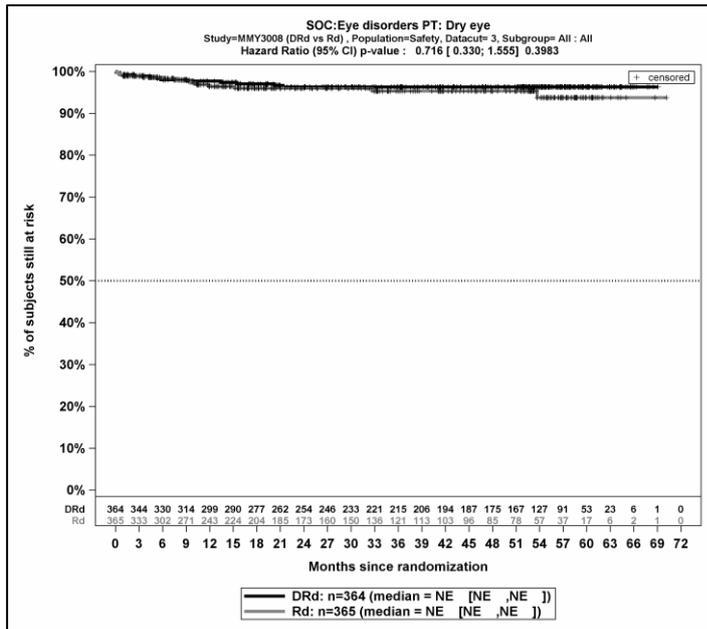
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



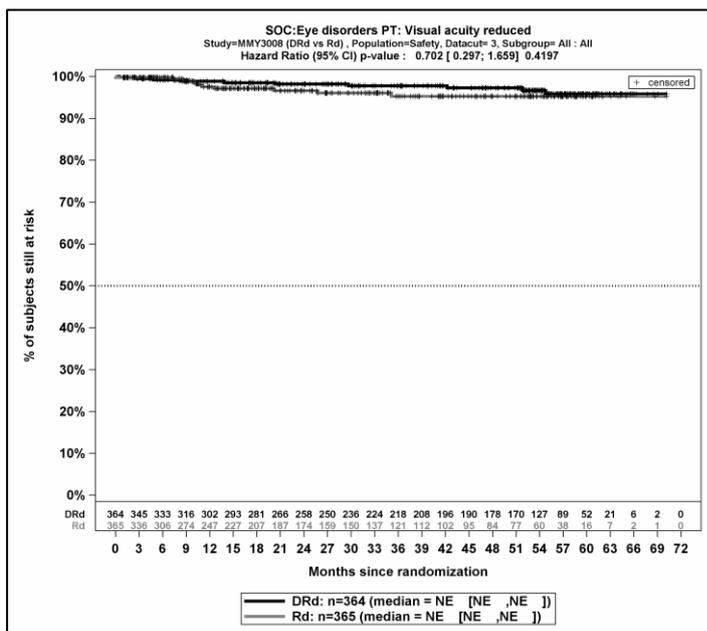
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



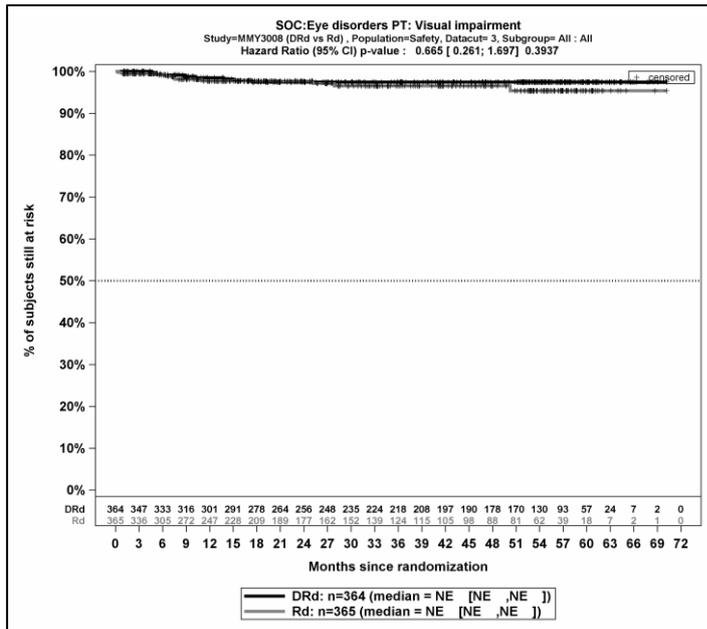
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



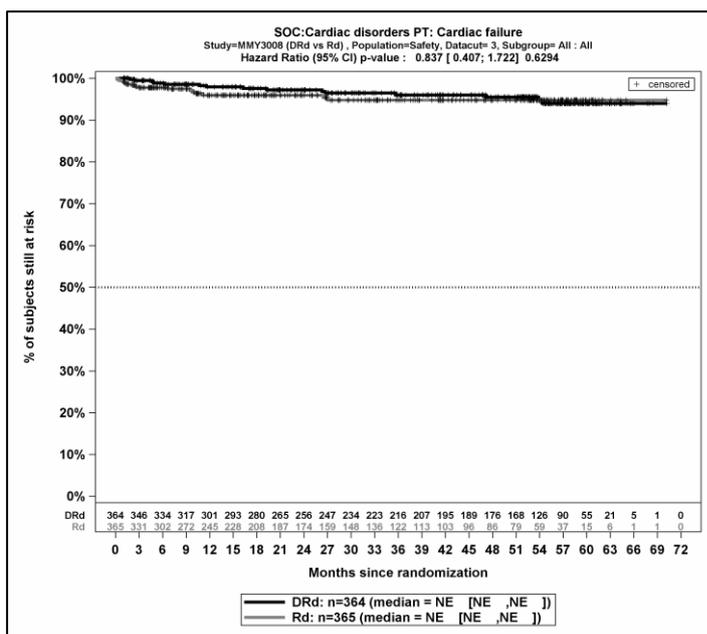
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Trockenes Auge, Safety-Population, 3. Datenschnitt



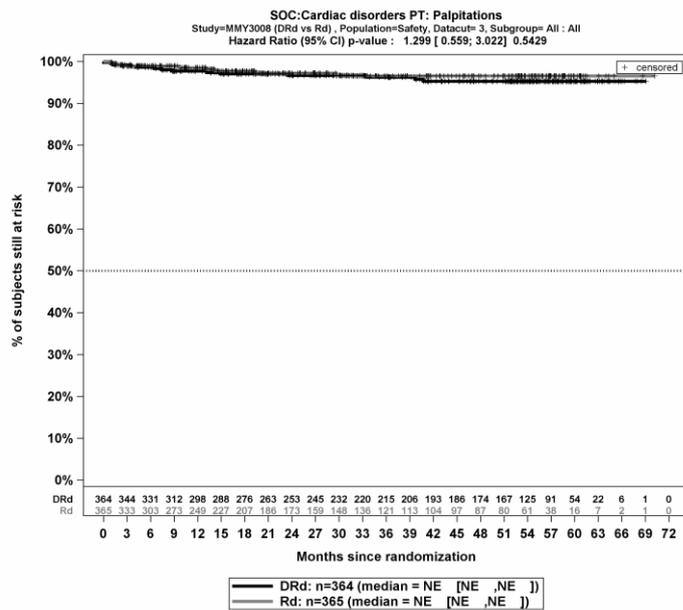
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sehschärfe vermindert, Safety-Population, 3. Datenschnitt



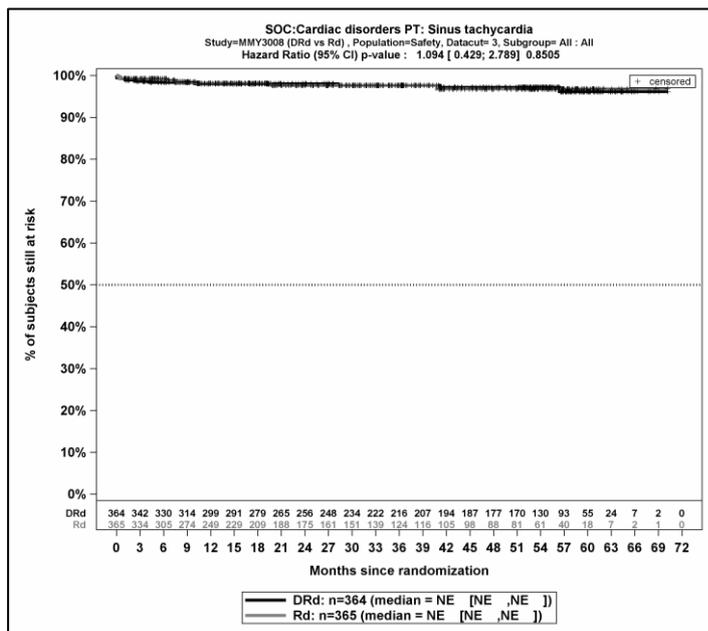
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sehverschlechterung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



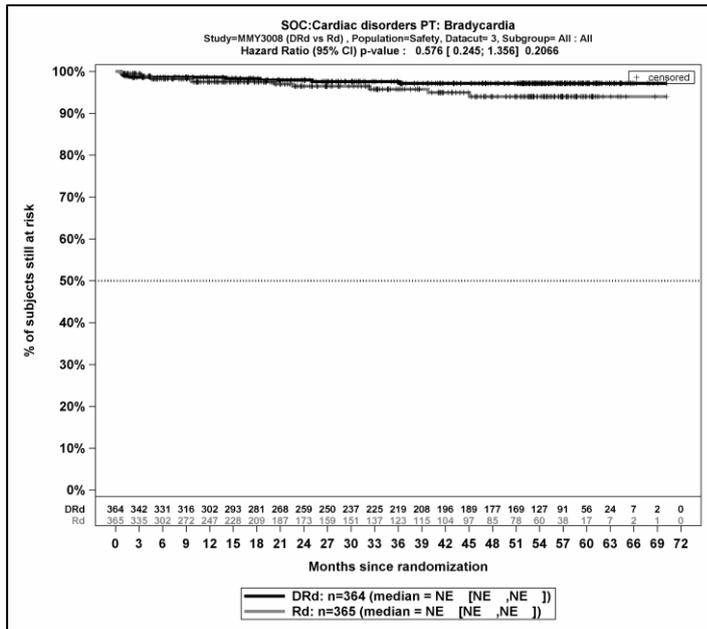
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



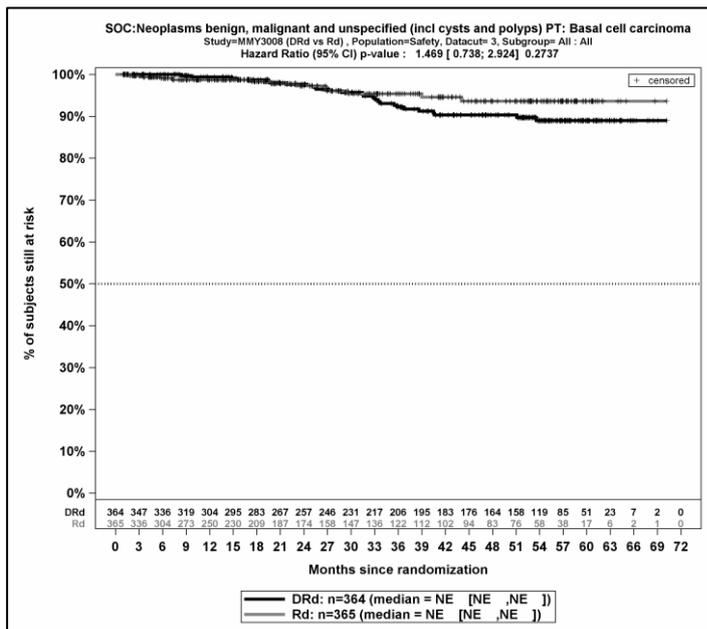
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Palpitationen*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



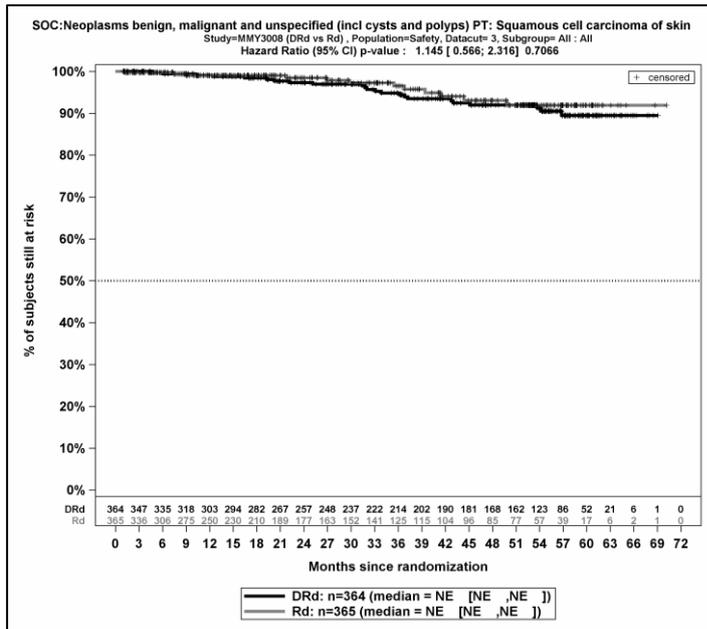
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sinustachykardie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



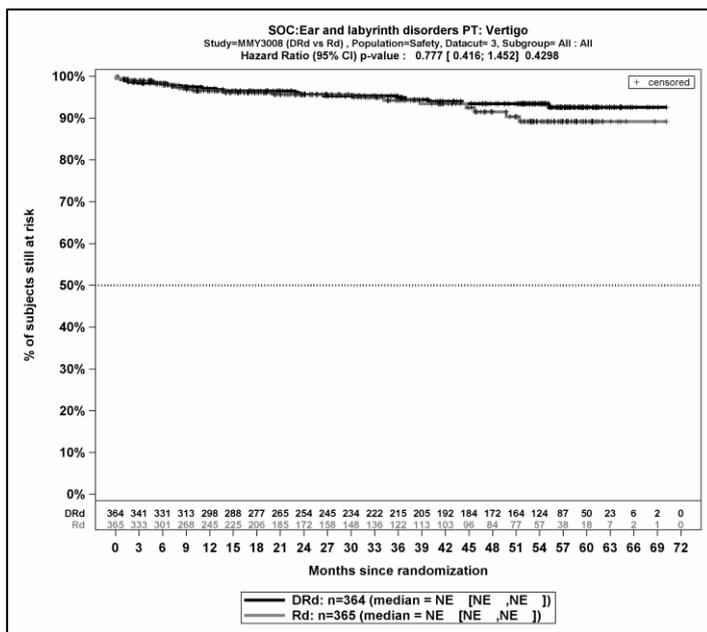
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bradykardie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



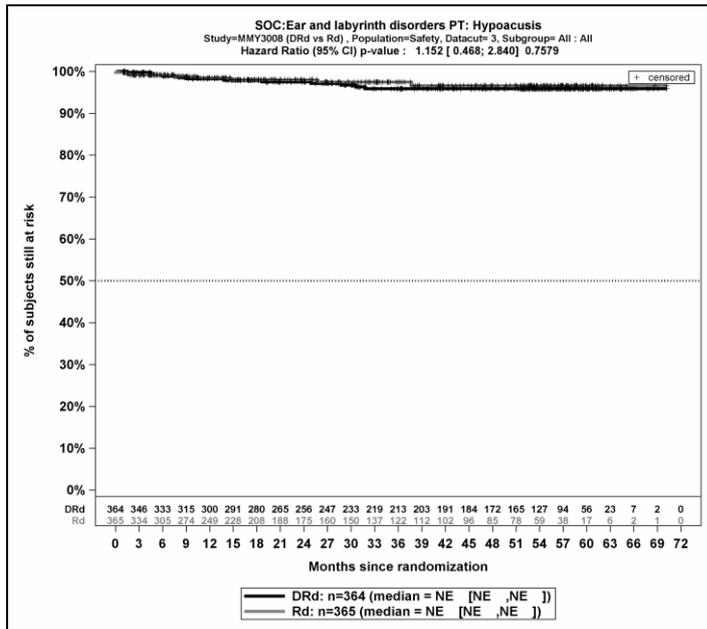
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



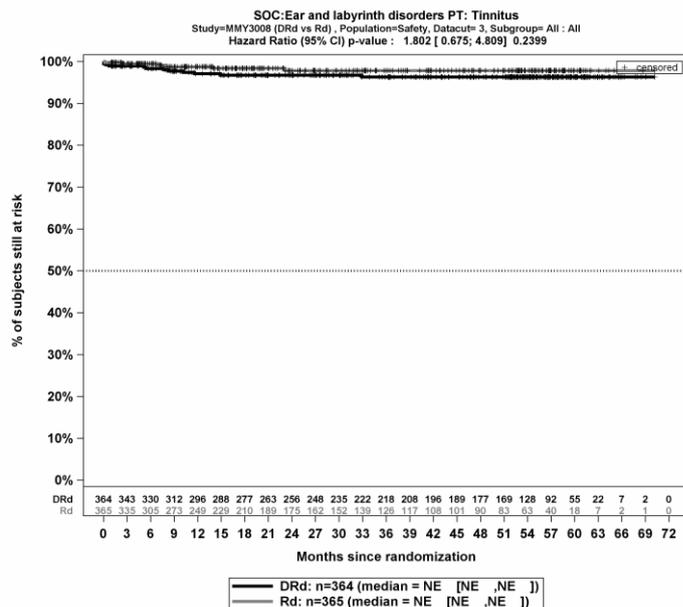
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt



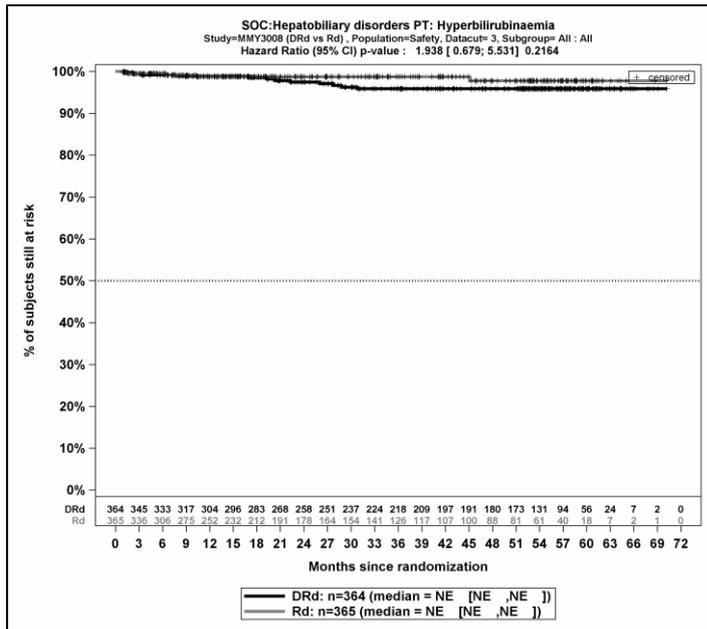
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Vertigo, Safety-Population, 3. Datenschnitt



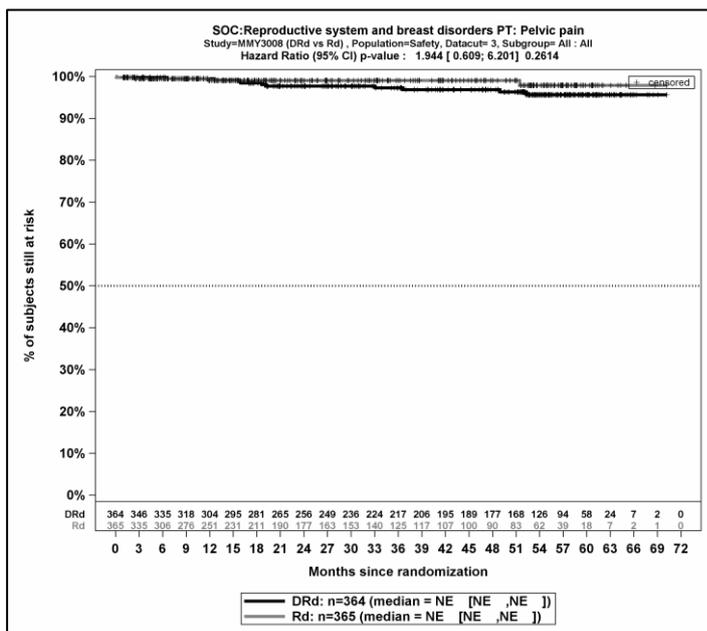
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypakusis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



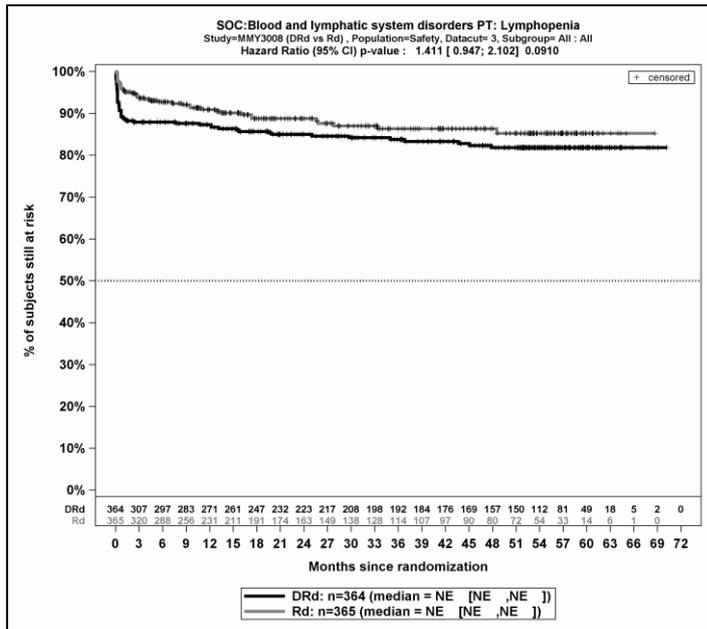
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tinnitus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



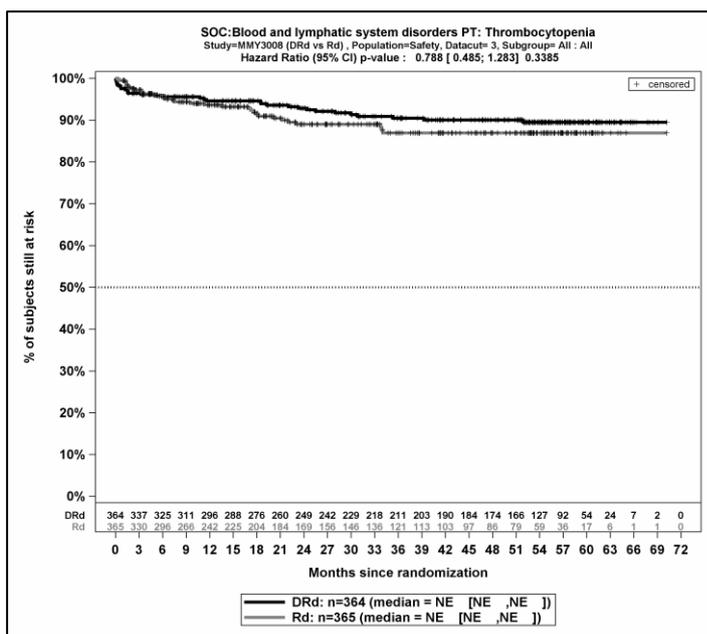
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperbilirubinämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



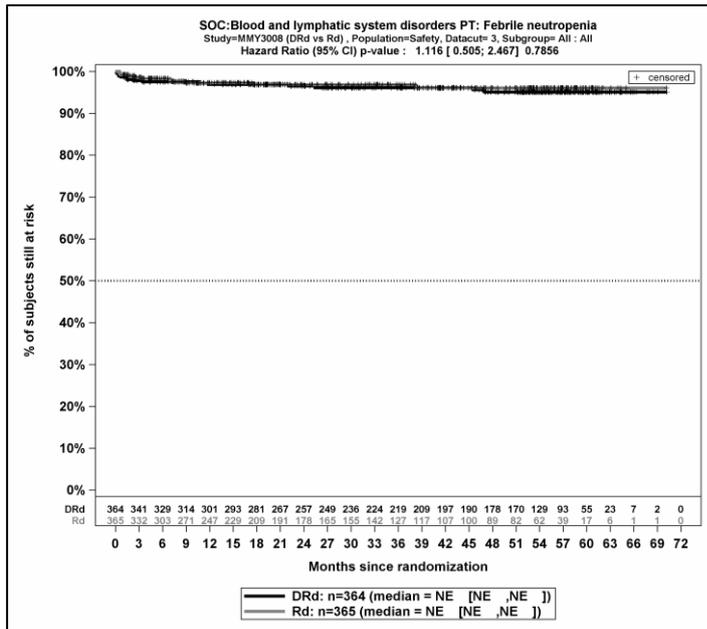
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



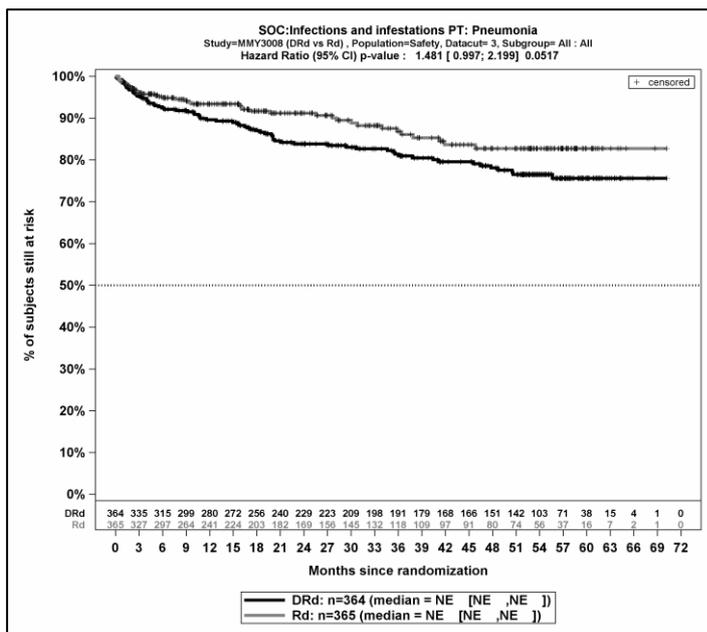
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Lymphopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



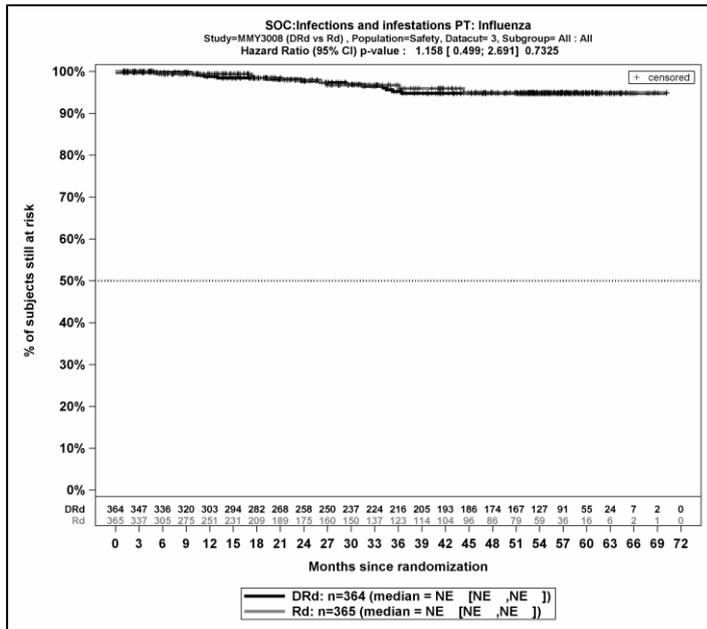
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



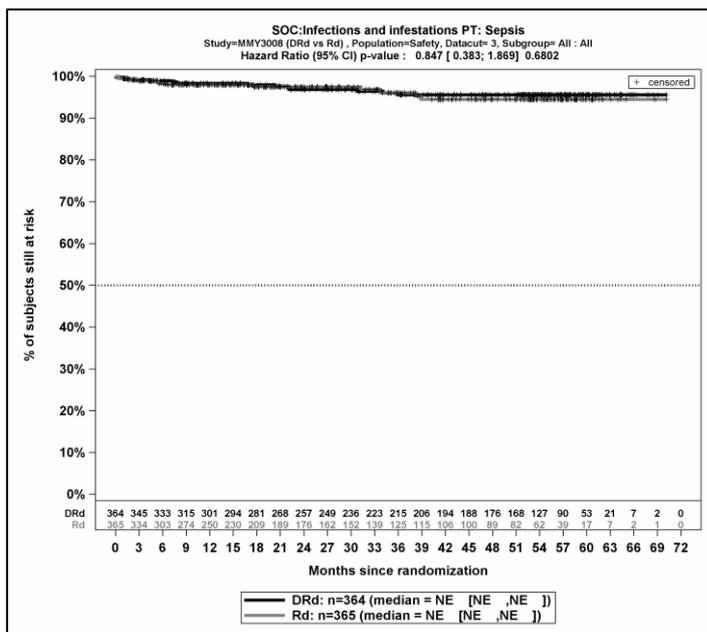
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



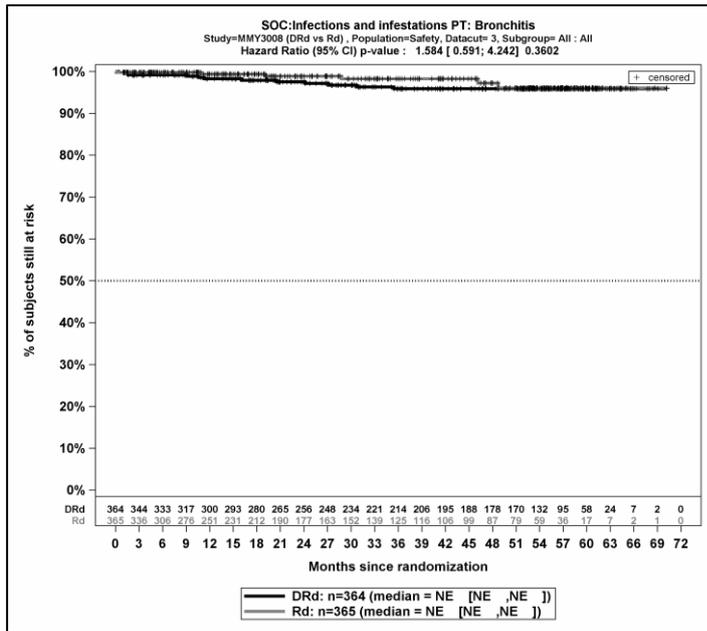
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



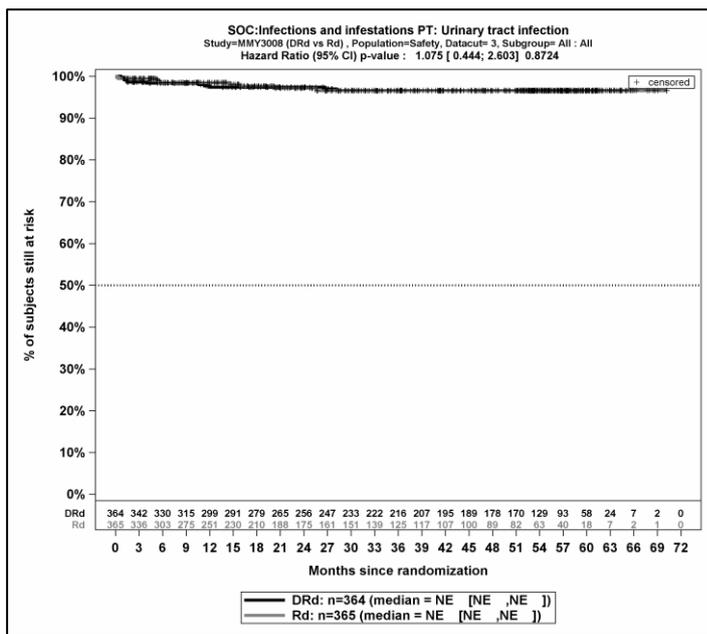
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



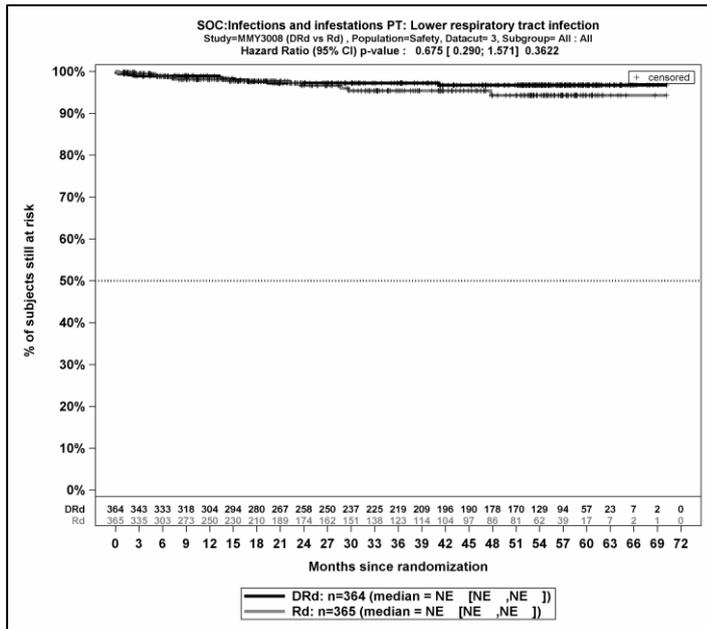
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



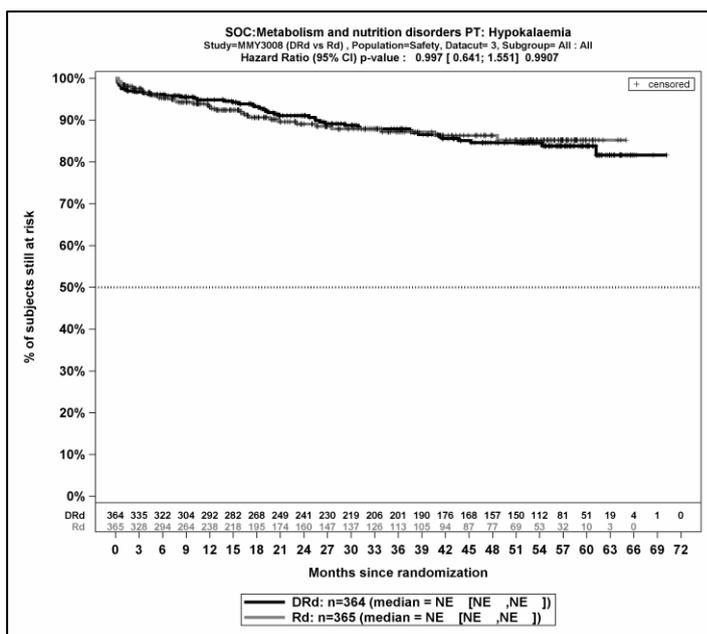
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Bronchitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



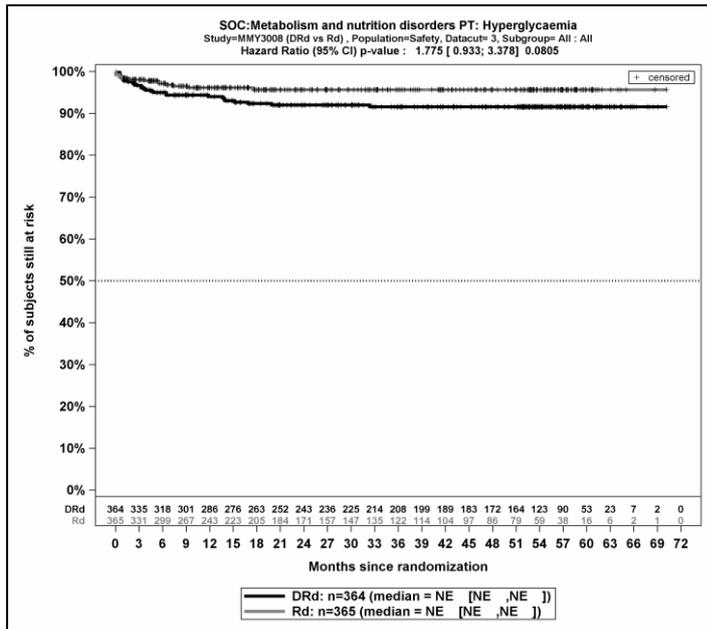
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



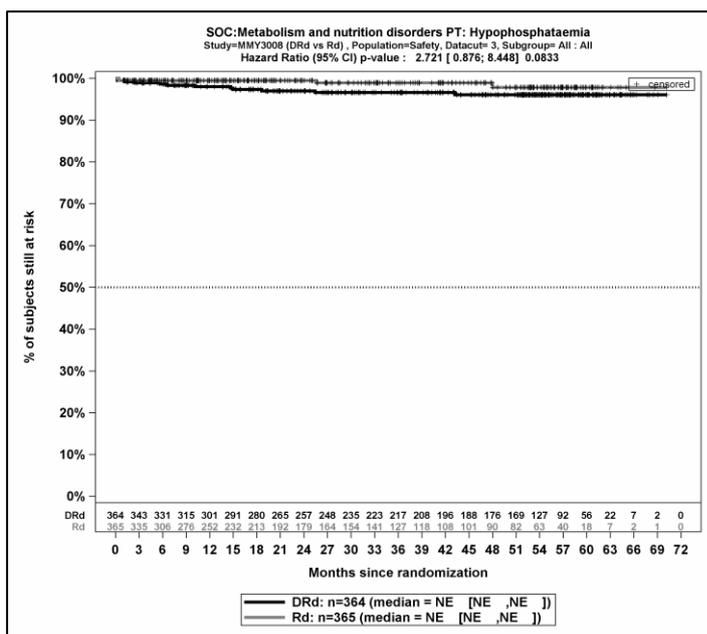
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



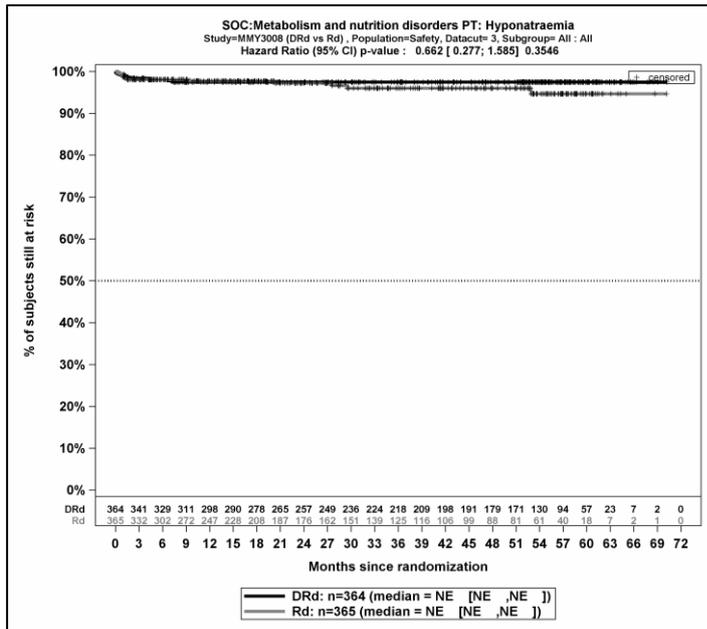
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypokaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



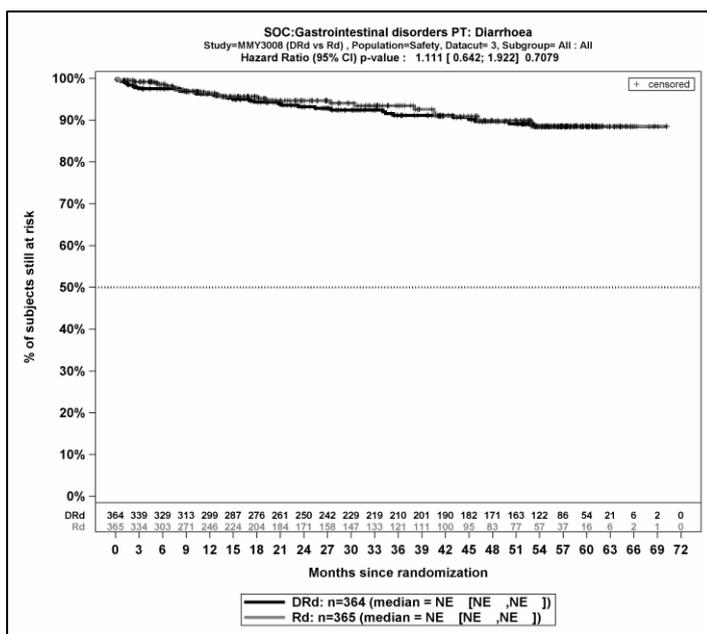
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



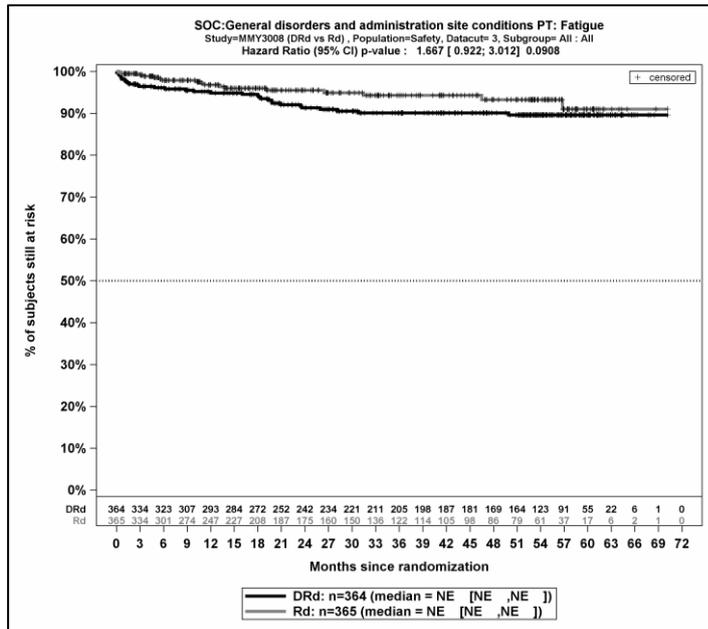
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypophosphatämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



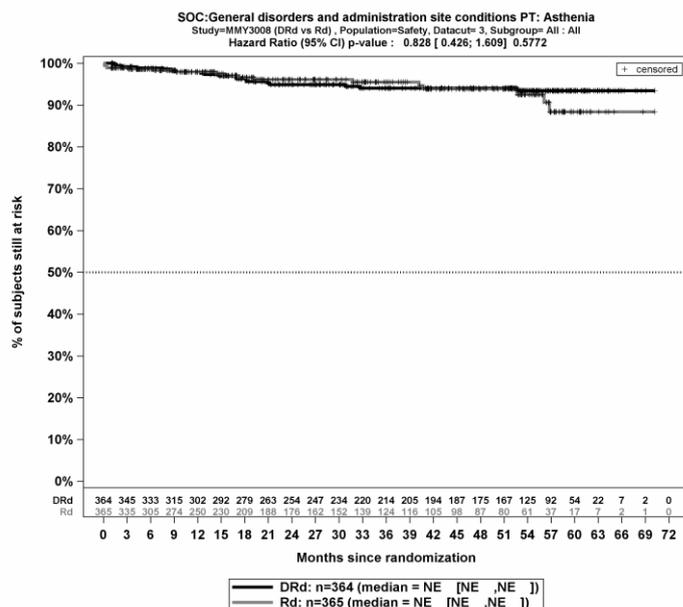
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



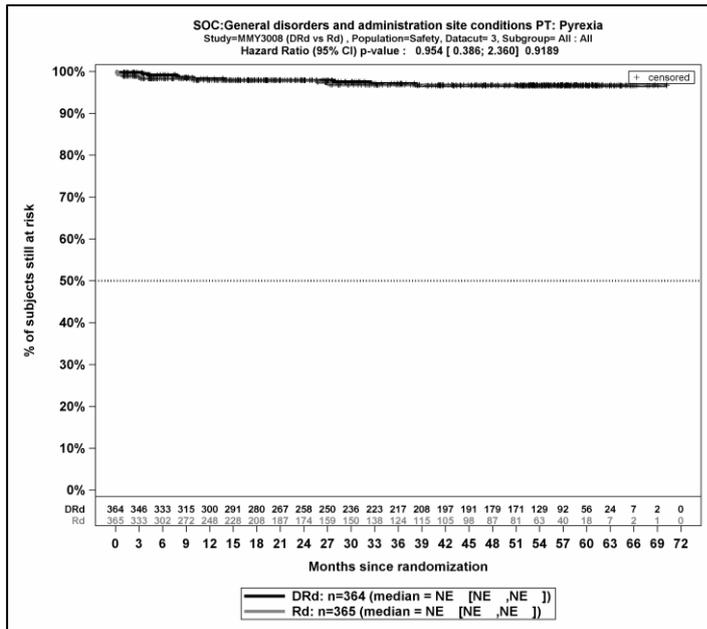
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt



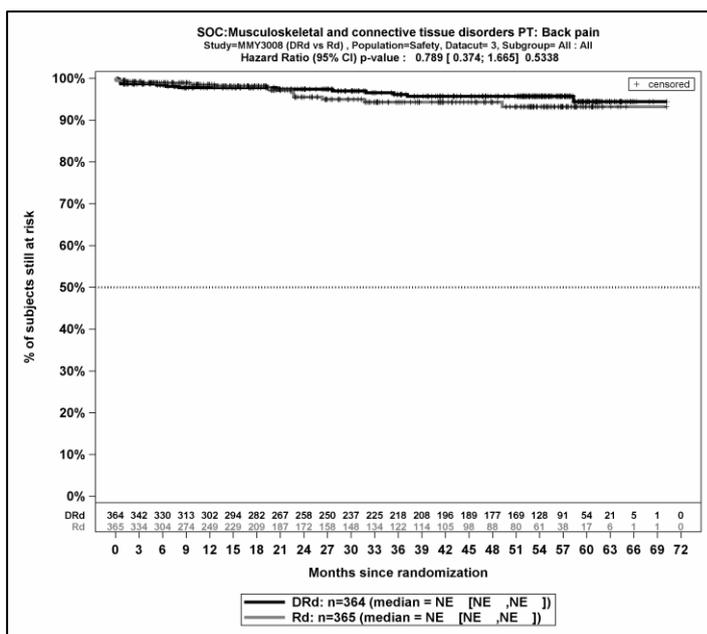
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Ermüdung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



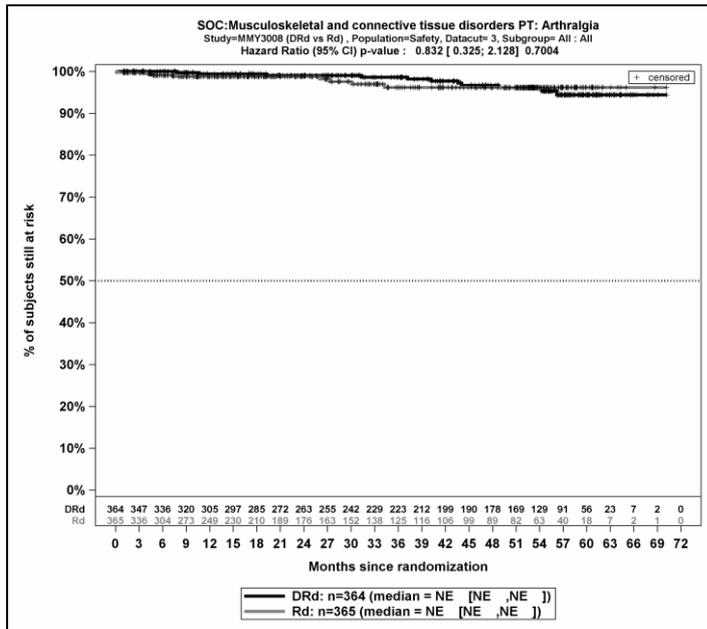
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Asthenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



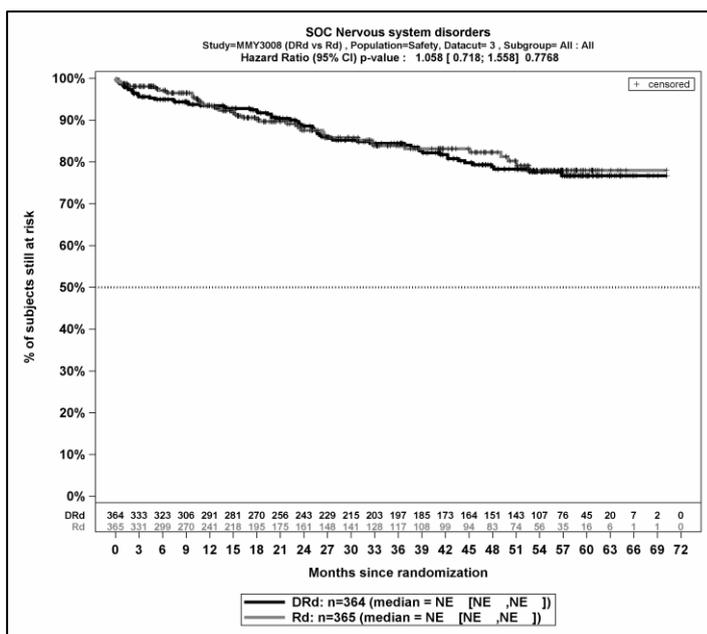
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Fieber, Safety-Population, 3. Datenschnitt



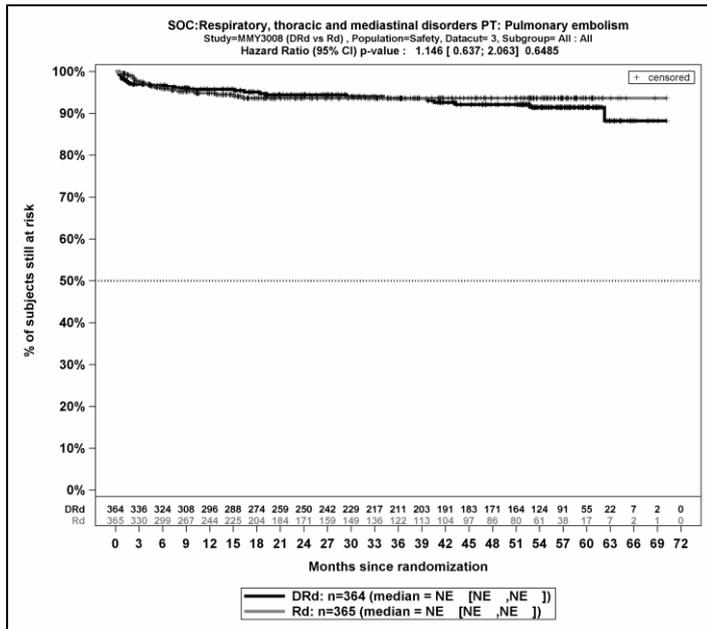
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



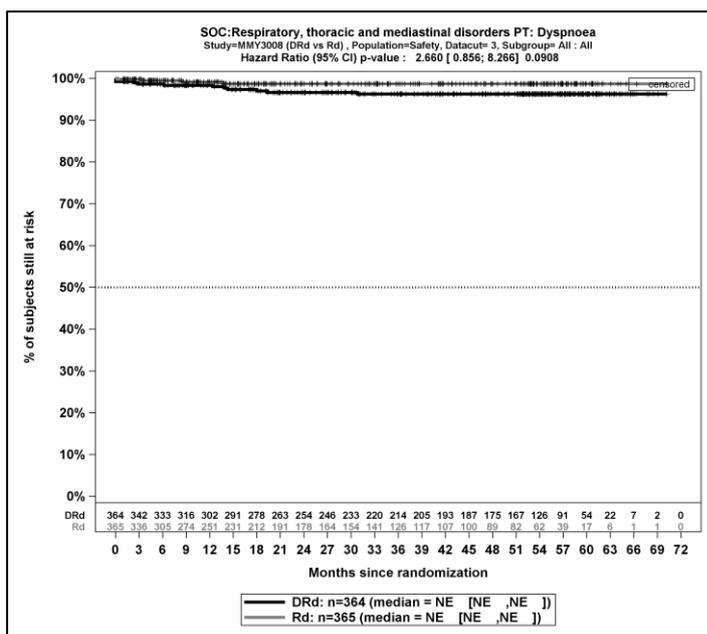
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Arthralgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



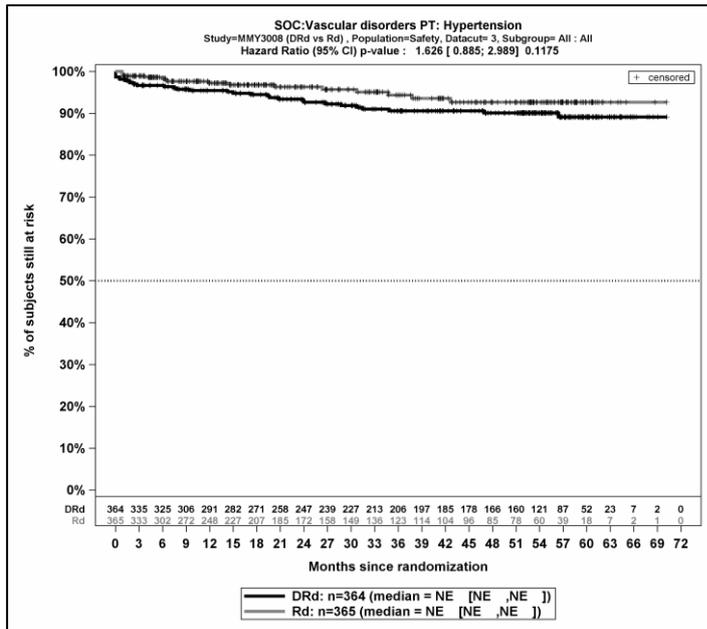
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Synkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt



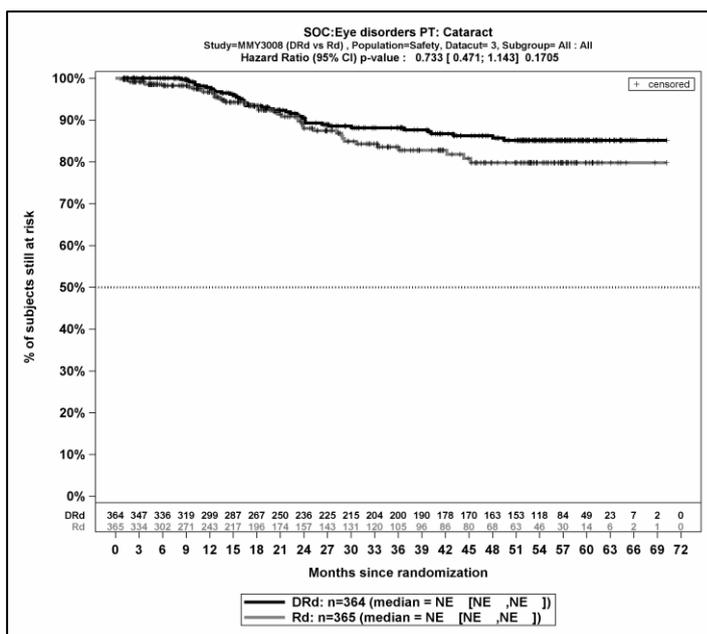
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



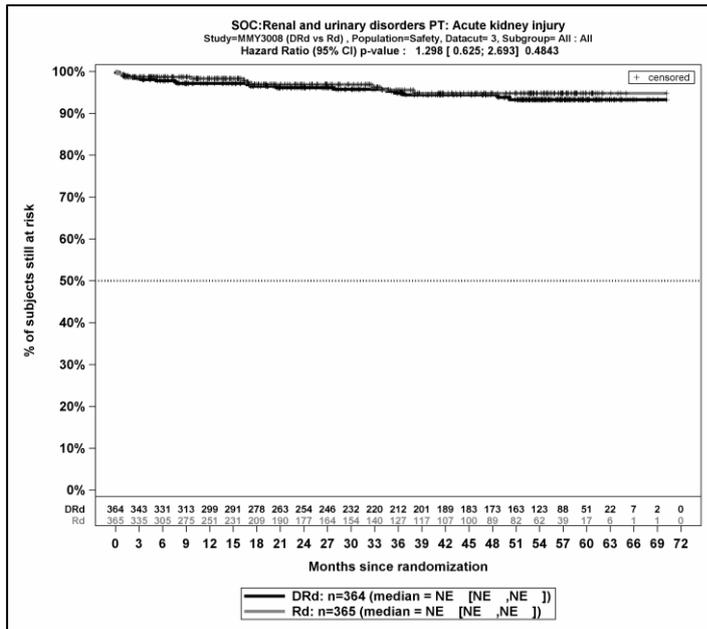
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



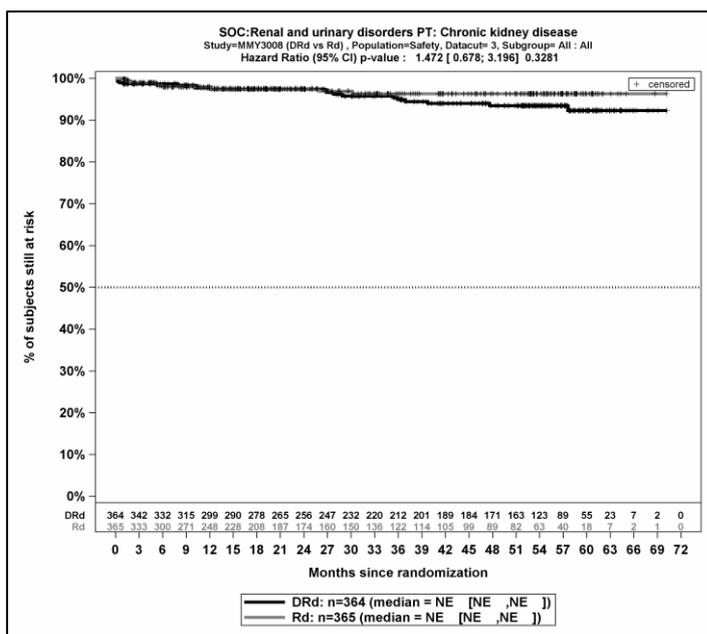
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



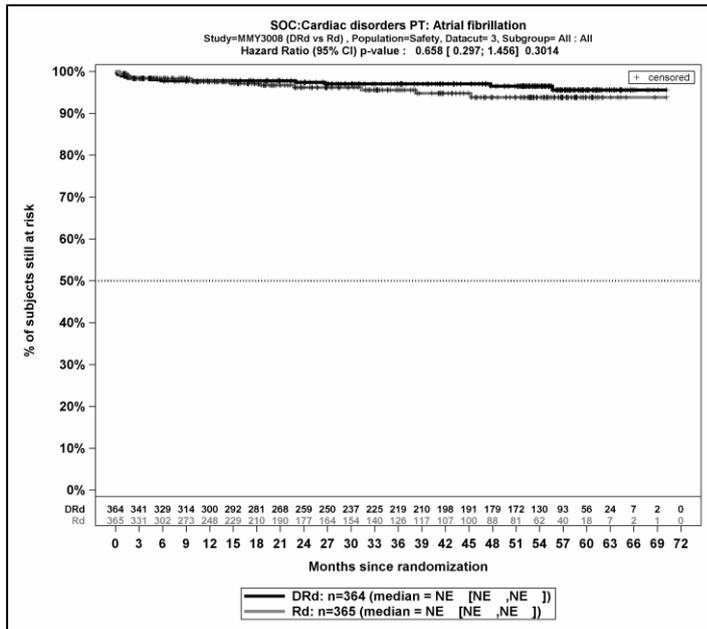
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



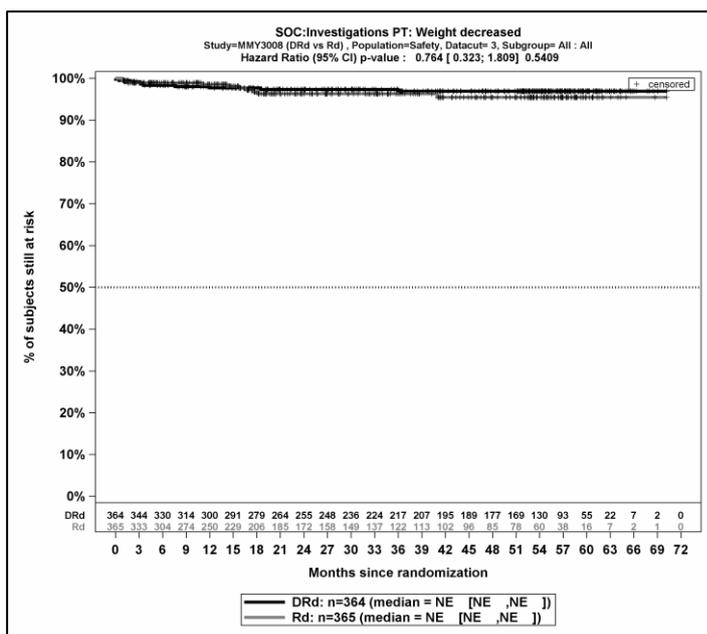
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



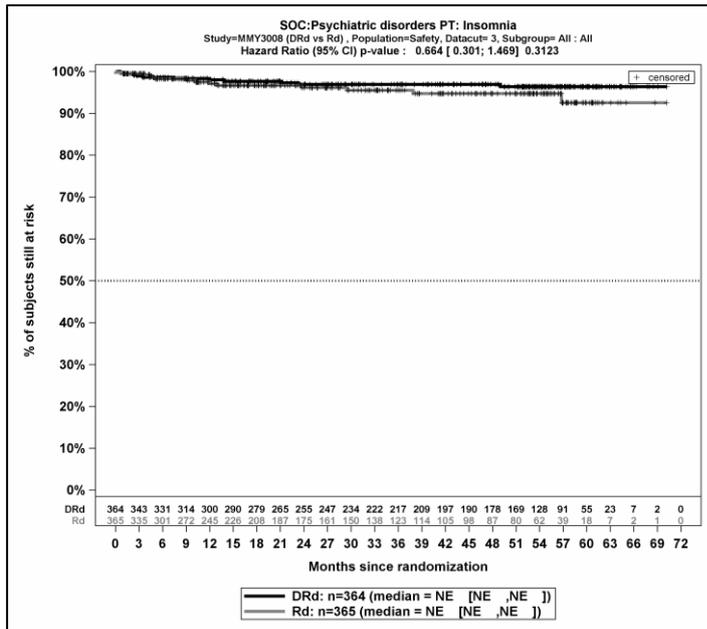
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



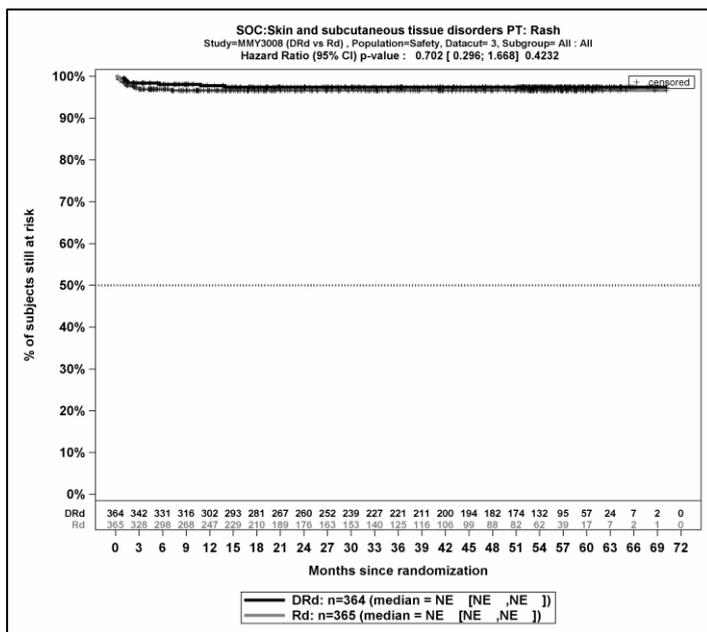
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt



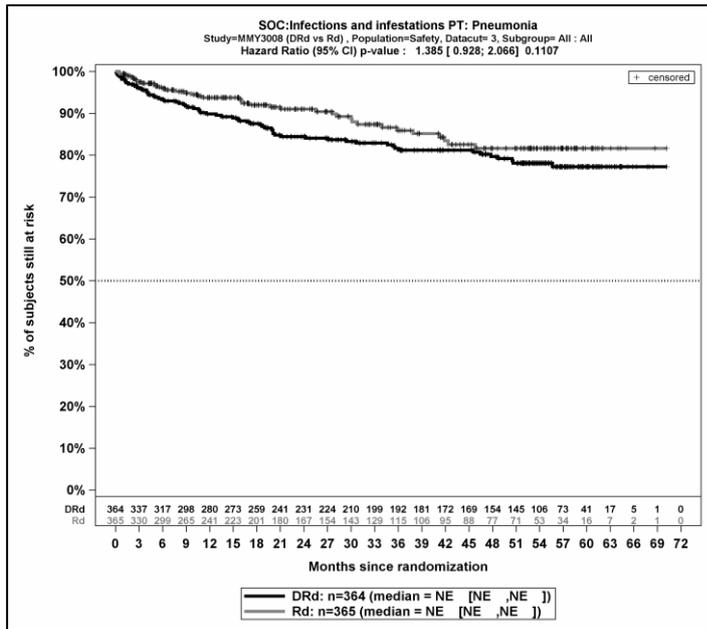
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



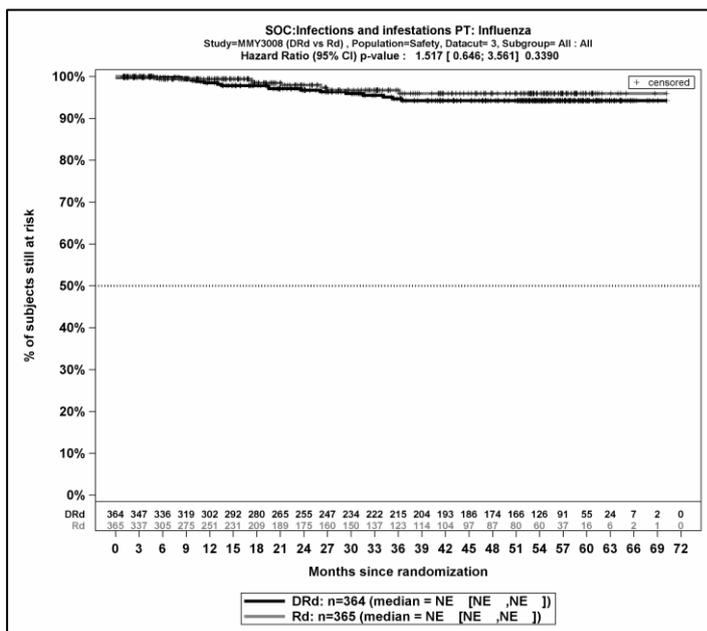
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



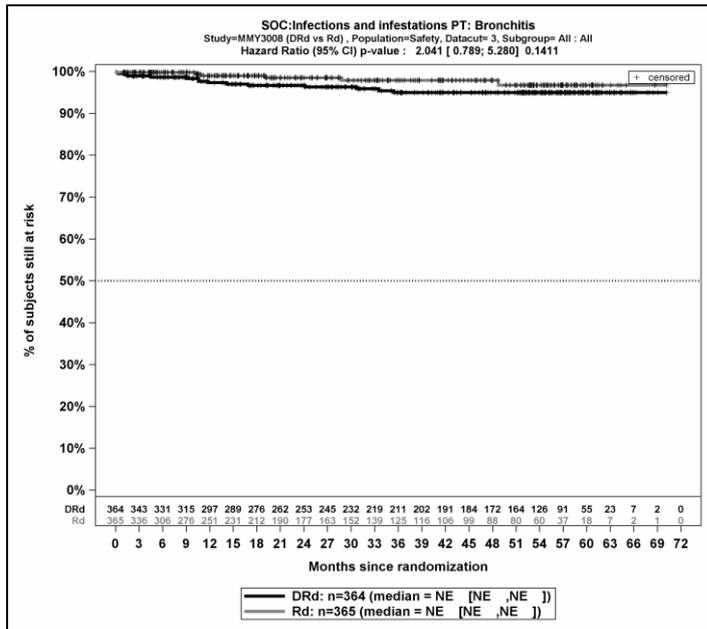
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



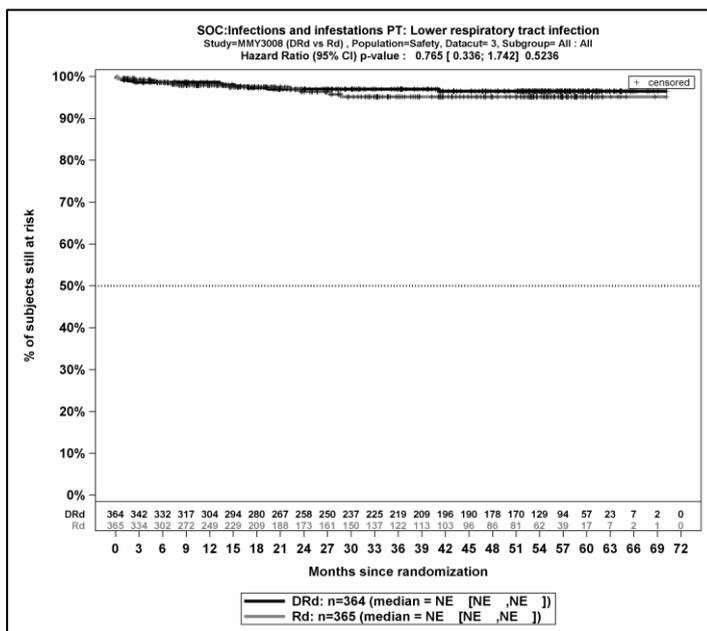
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



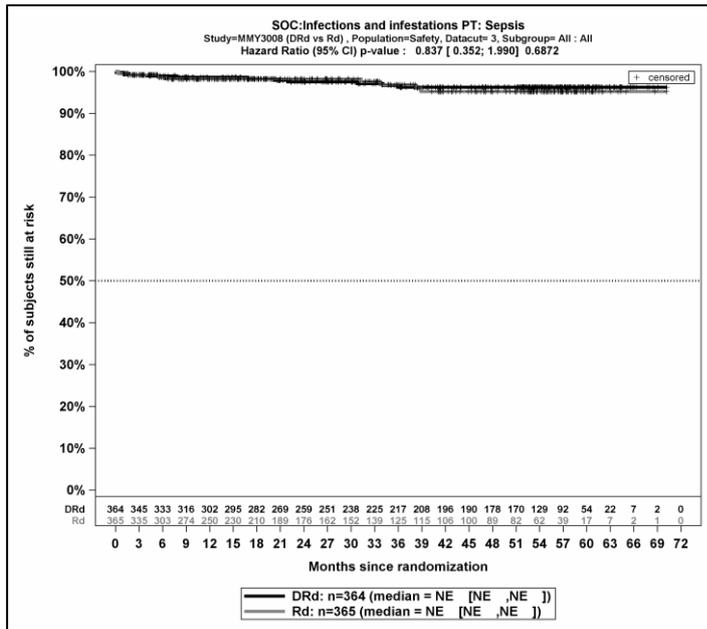
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



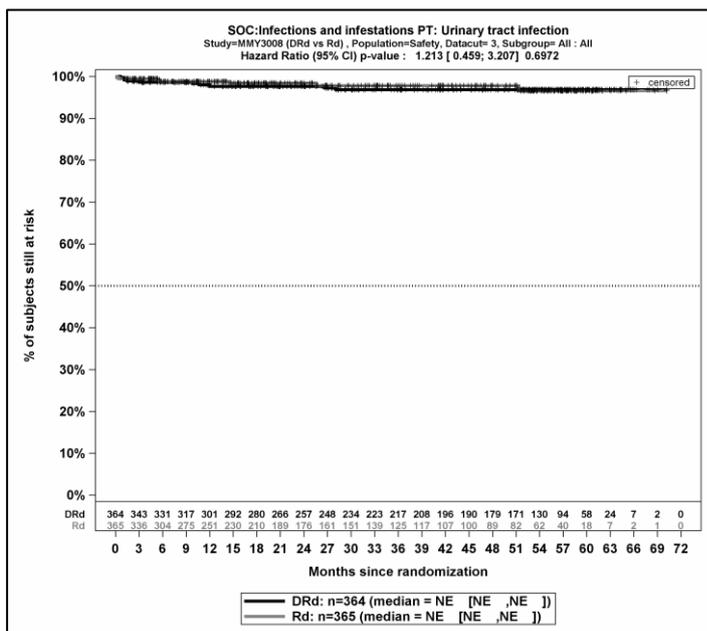
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Bronchitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



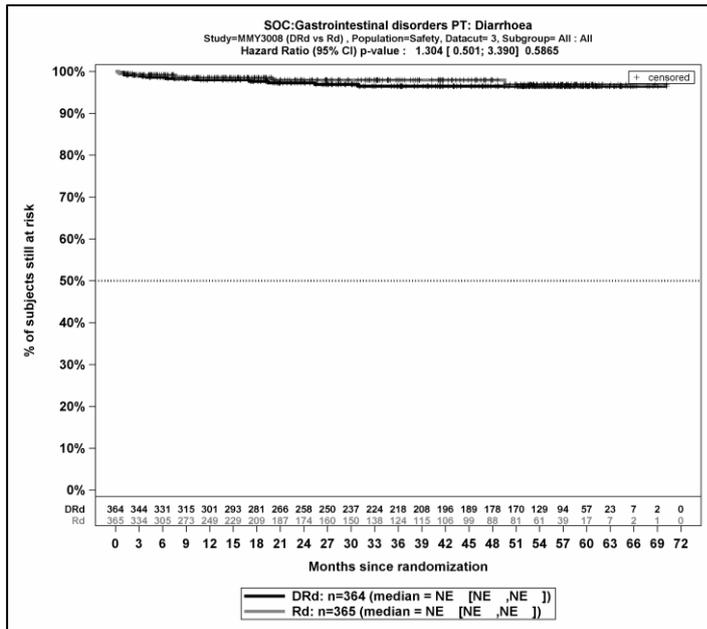
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt



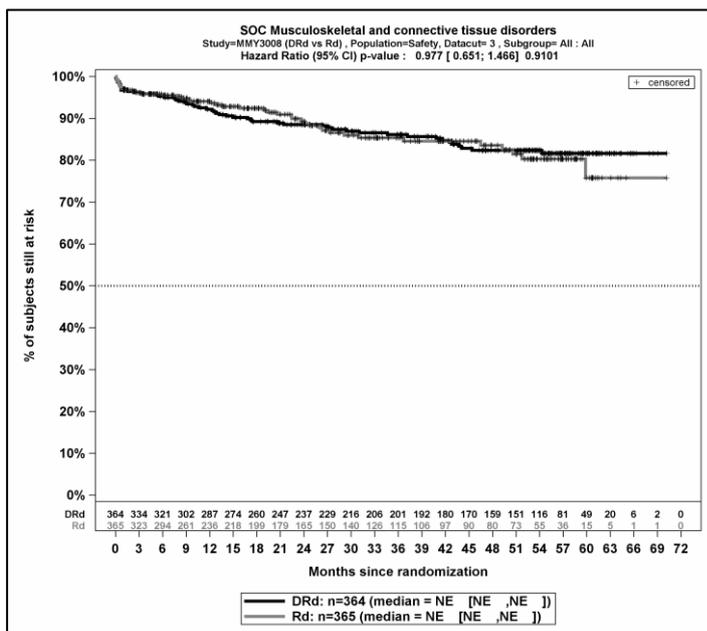
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



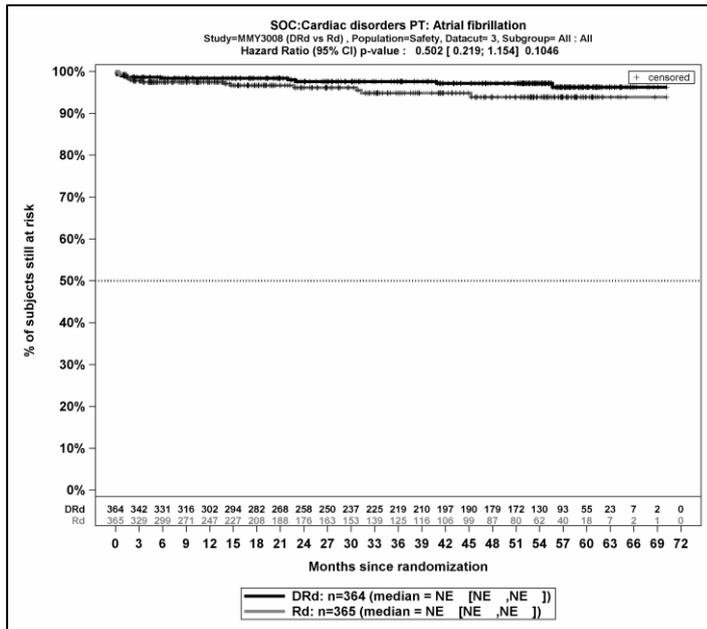
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



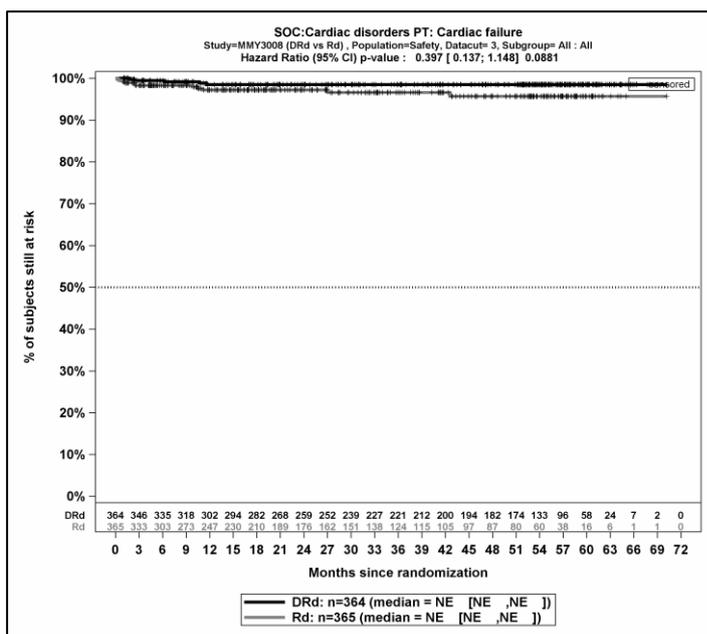
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt



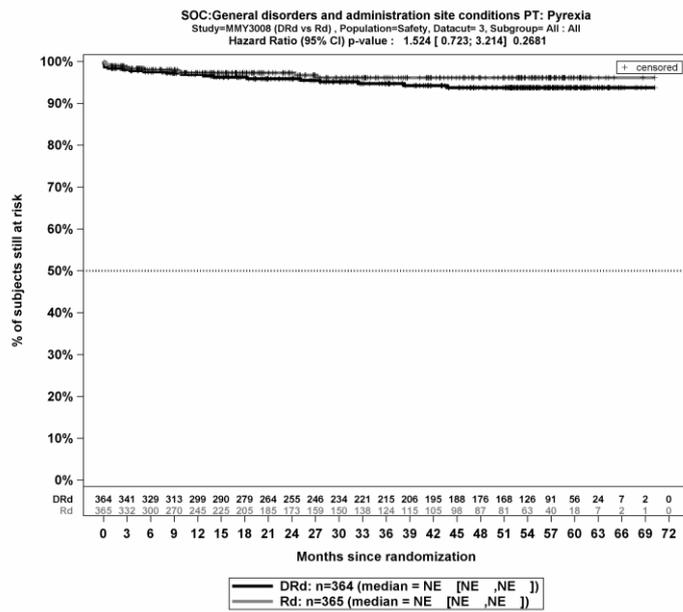
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



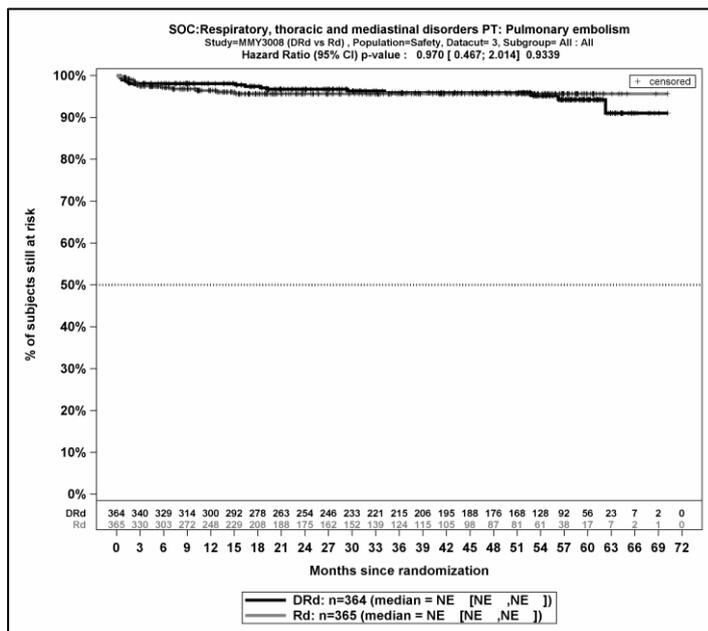
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt



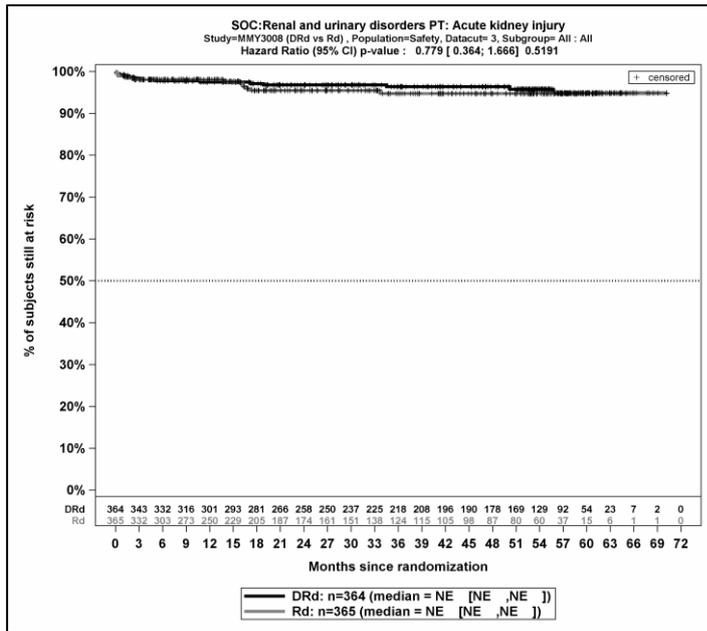
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



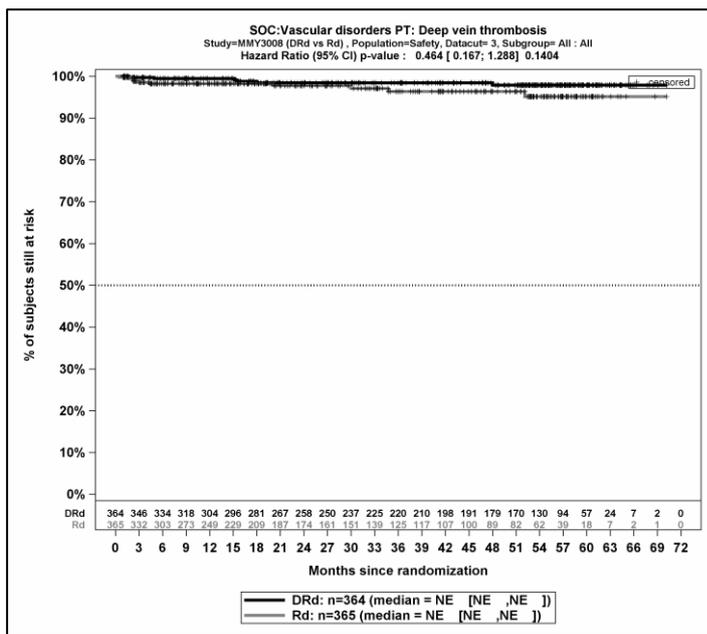
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Fieber*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



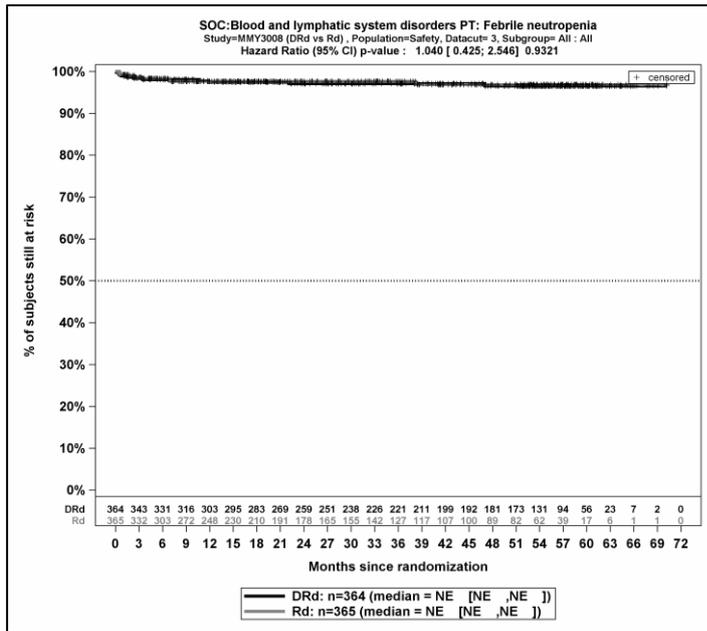
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Lungenembolie*, Safety-Population, 3. Datenschnitt



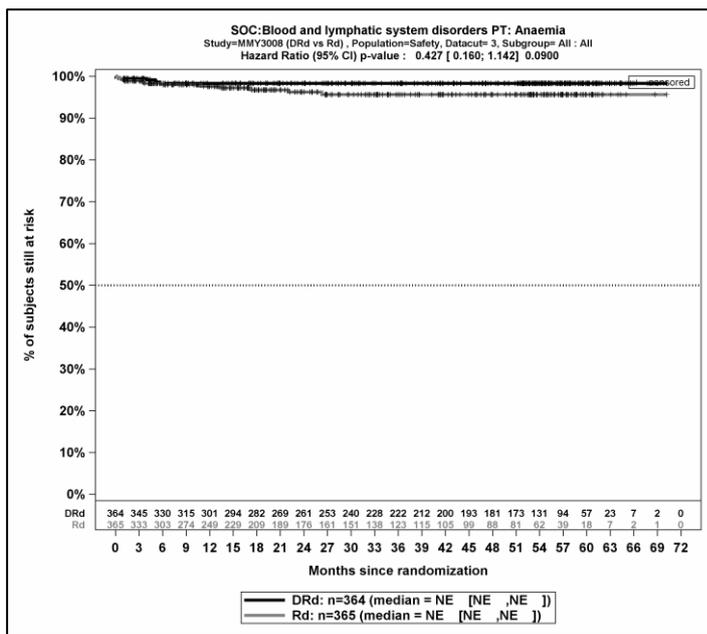
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



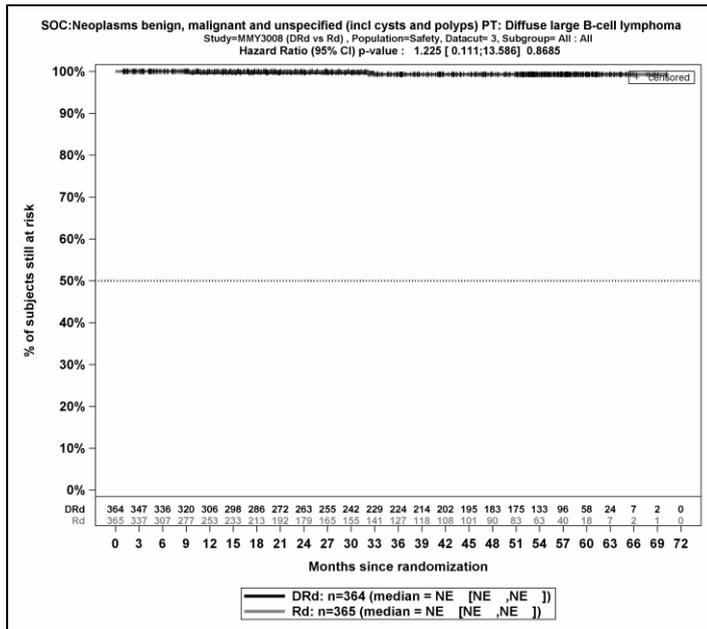
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Tiefe Beinvenenthrombose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



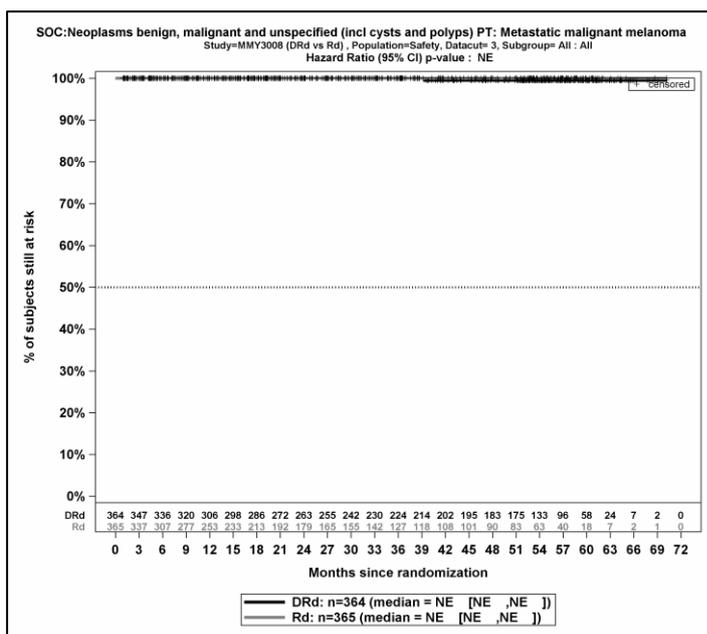
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



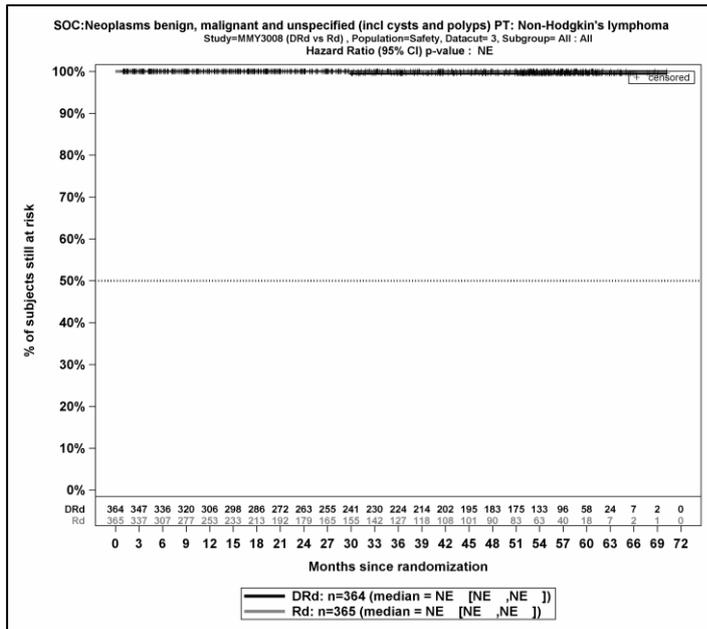
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



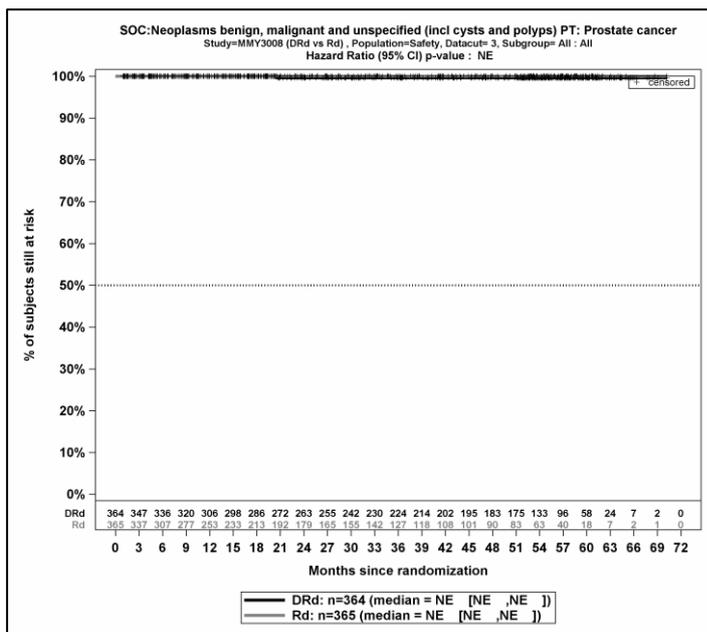
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



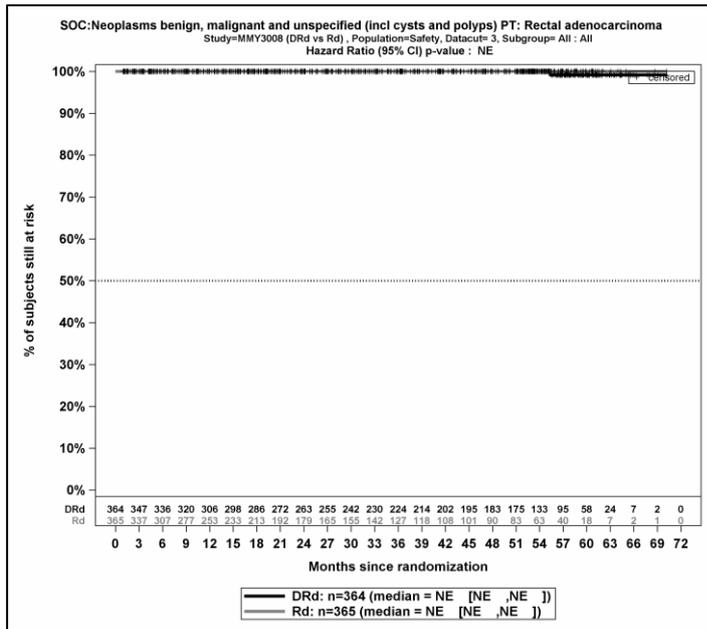
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Malignes Melanom mit Metastasen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



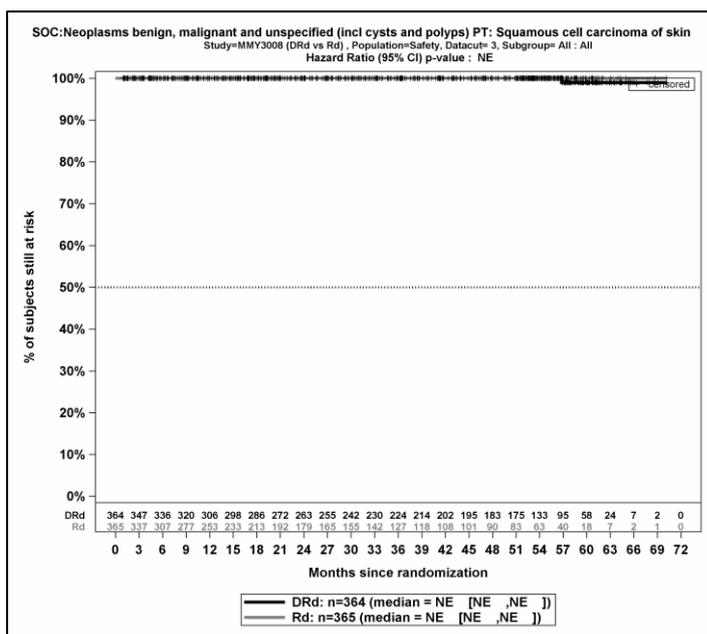
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Non-Hodgkin-Lymphom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



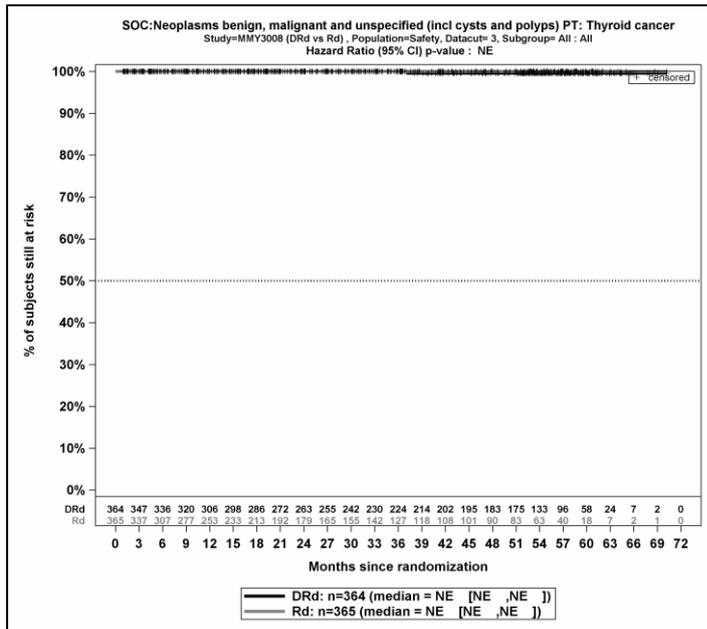
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Prostatakarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



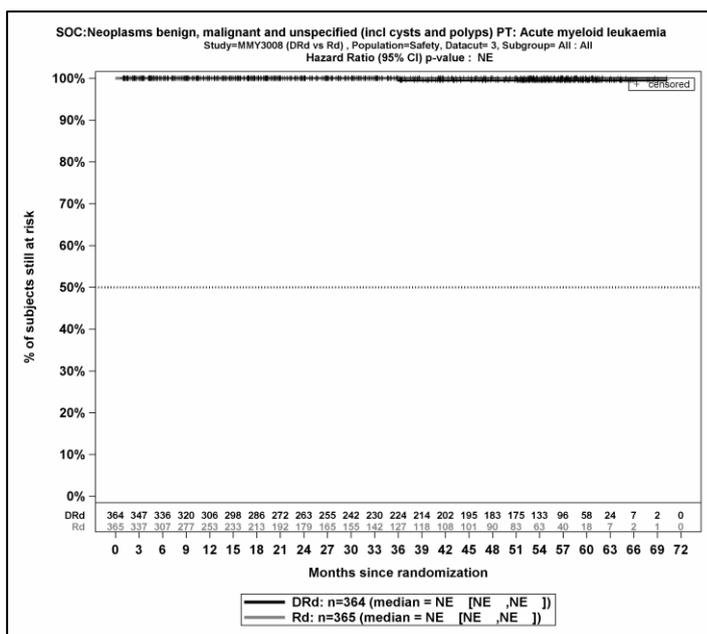
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Rektales Adenokarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



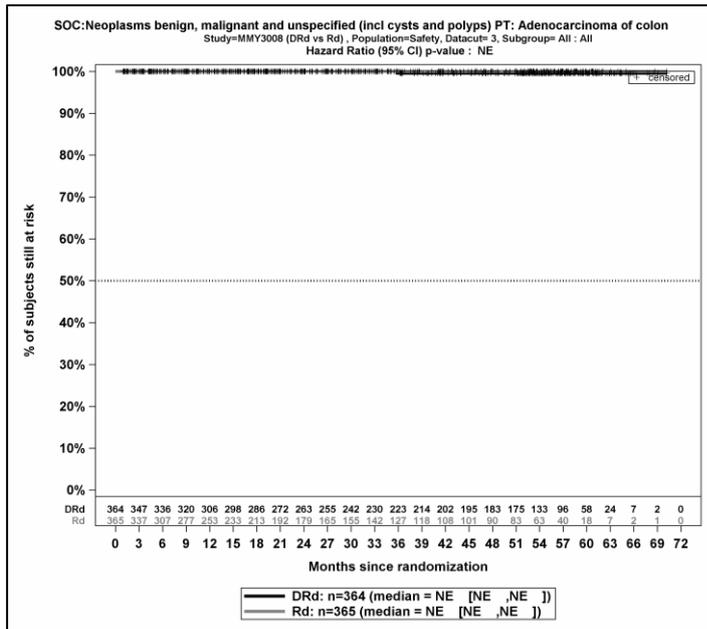
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt



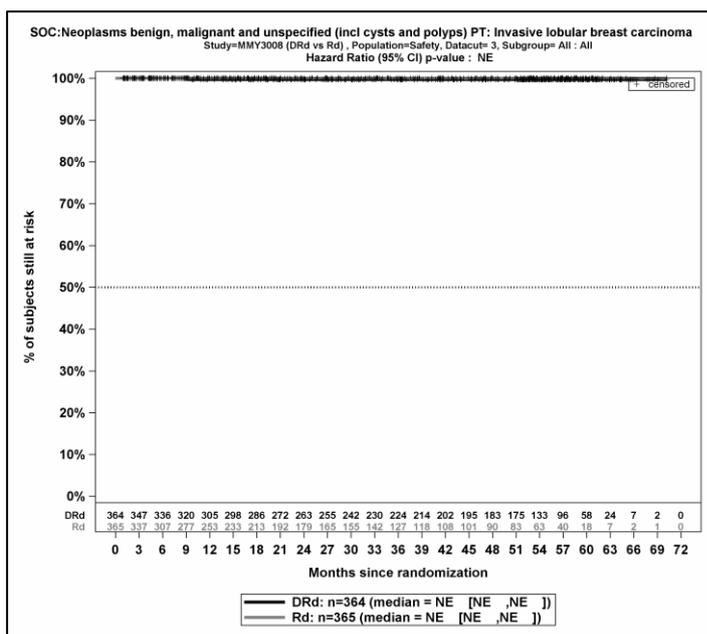
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Schilddrüsenkrebs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



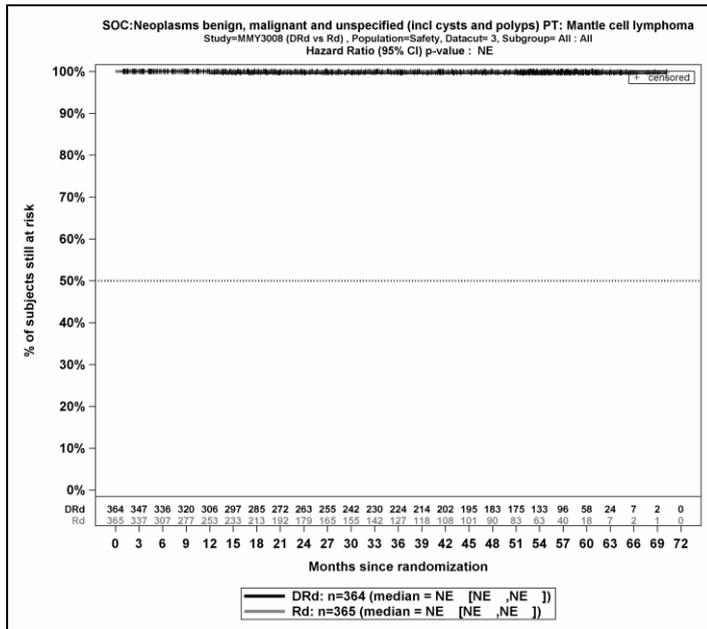
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Akute myeloische Leukämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



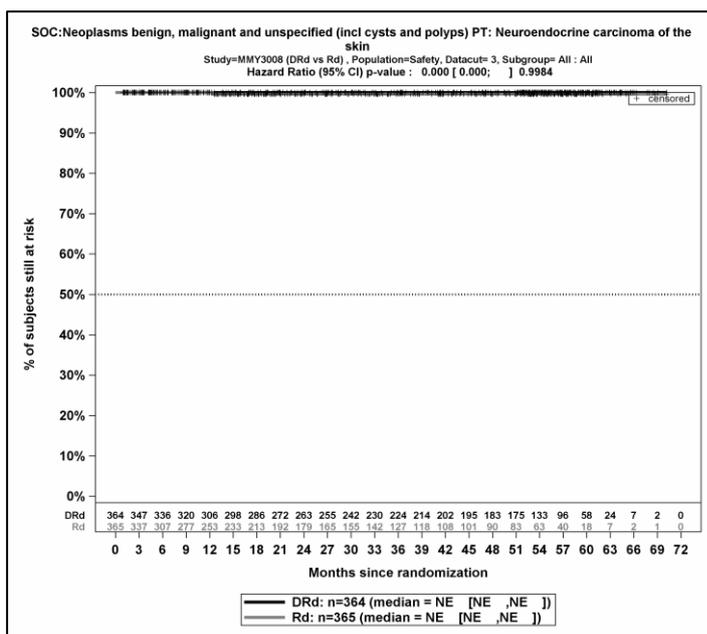
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Adenokarzinom des Kolons, Safety-Population, 3. Datenschnitt



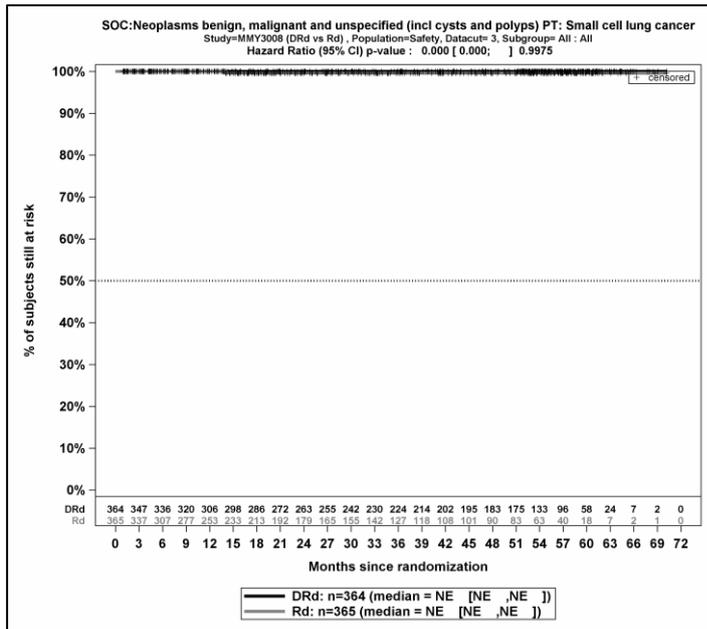
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Invasives lobuläres Mammakarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



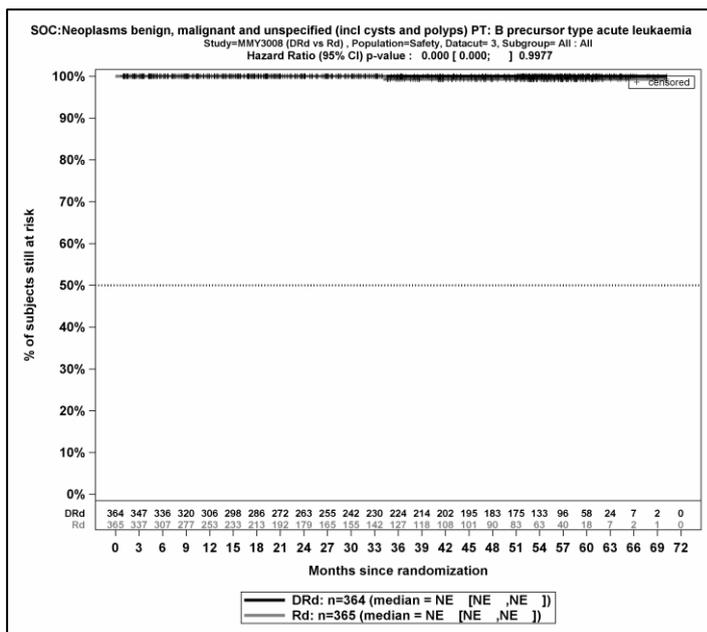
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Mantelzell-Lymphom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



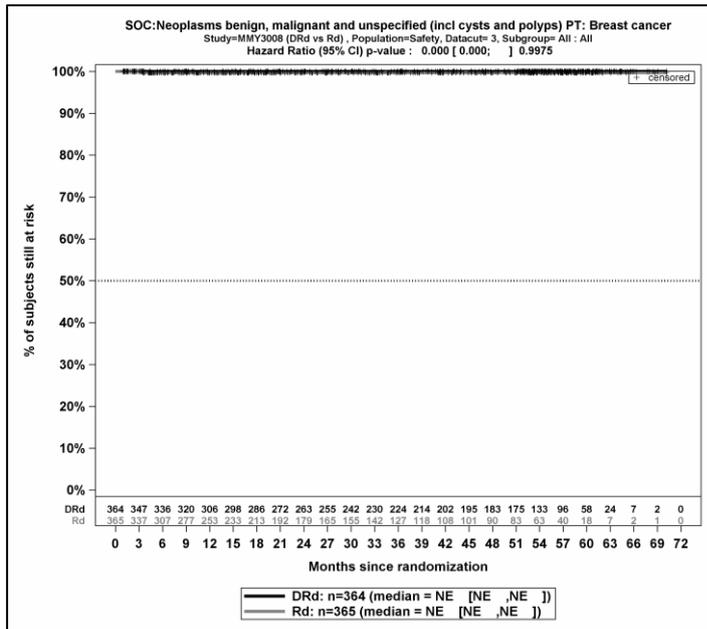
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Neuroendokrines Karzinom der Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt



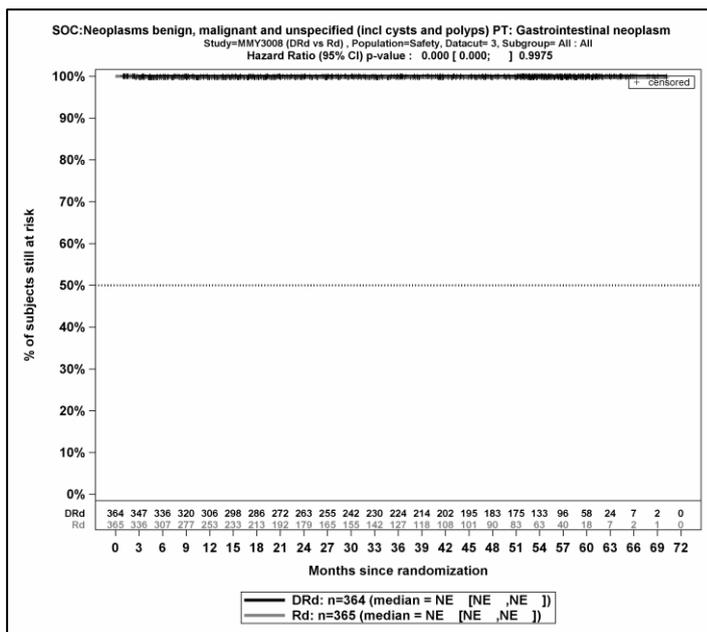
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT kleinzelliges Lungenkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



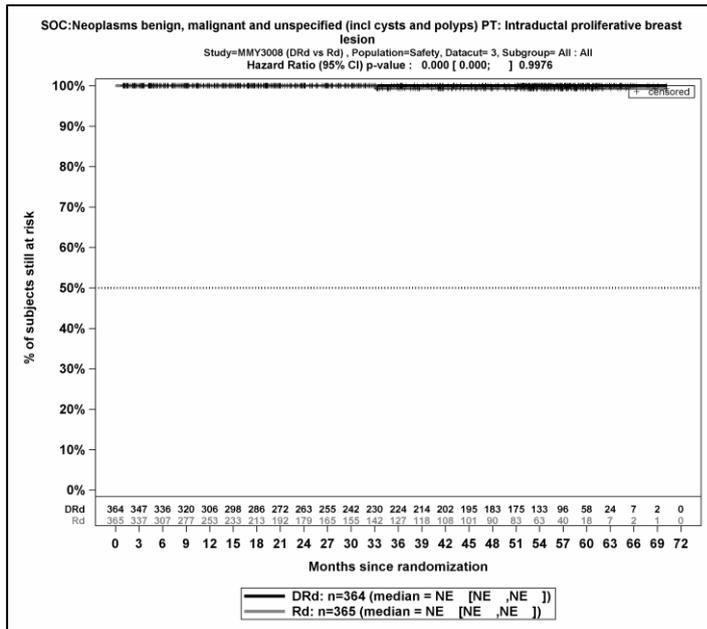
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Akute Leukämie des B-Vorläuferzelltyps, Safety-Population, 3. Datenschnitt



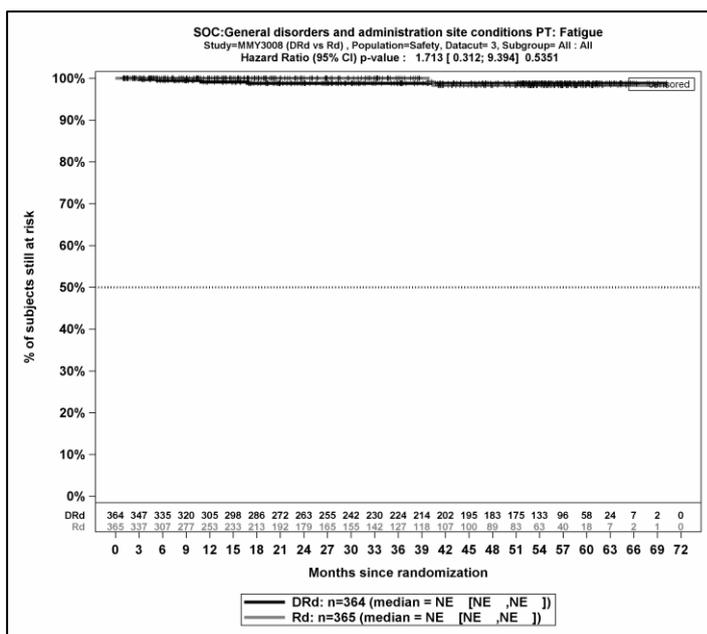
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Brustkrebs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



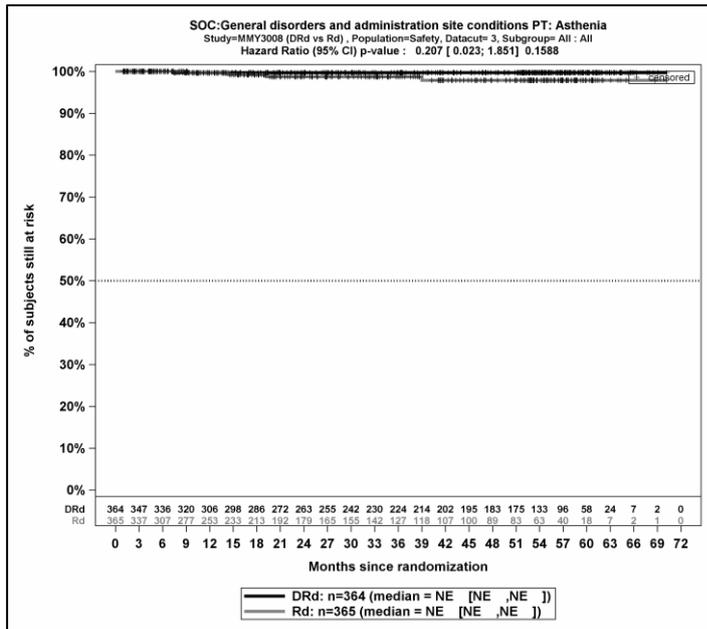
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Gastrointestinale Neubildung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



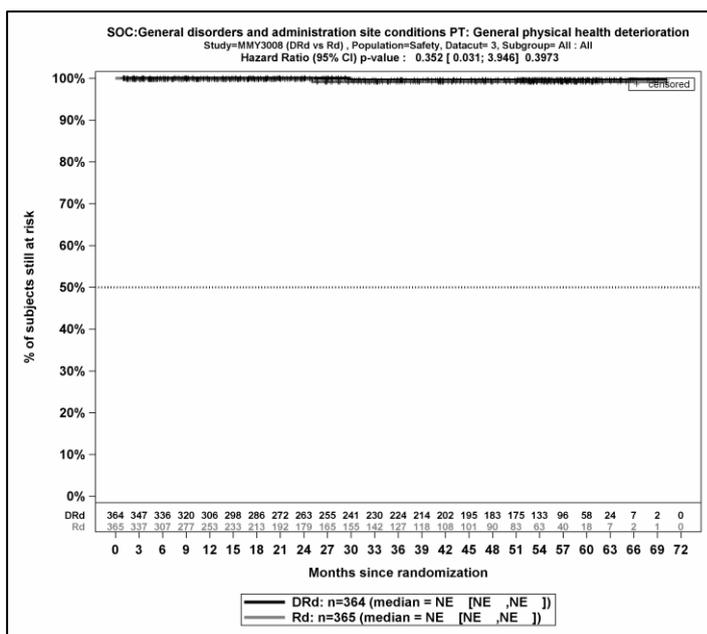
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Intraduktale proliferative Brustläsion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



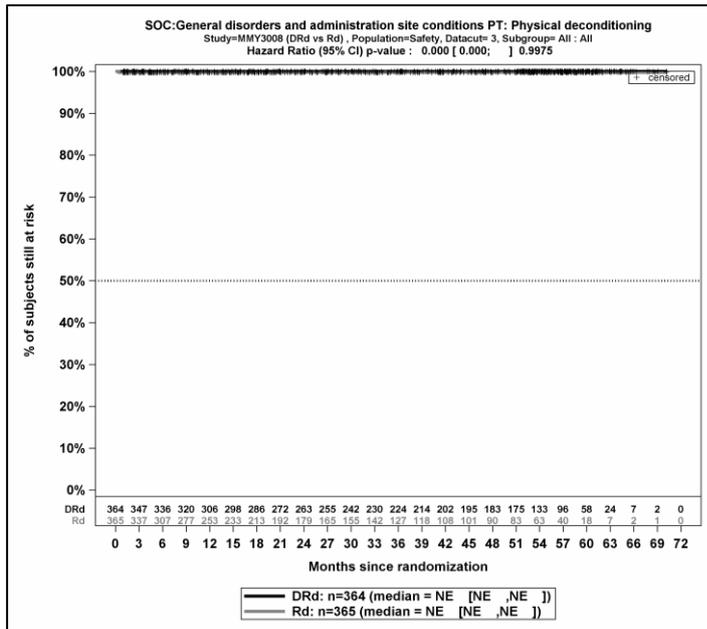
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Ermüdung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



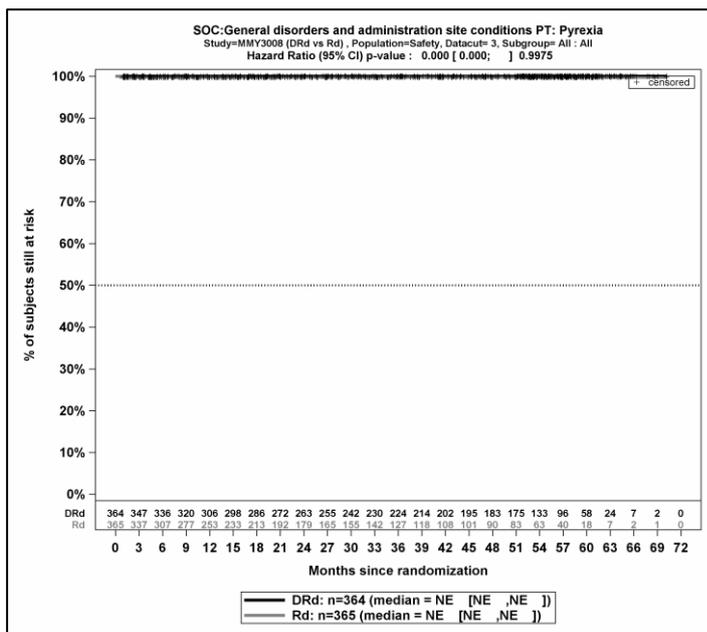
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Asthenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



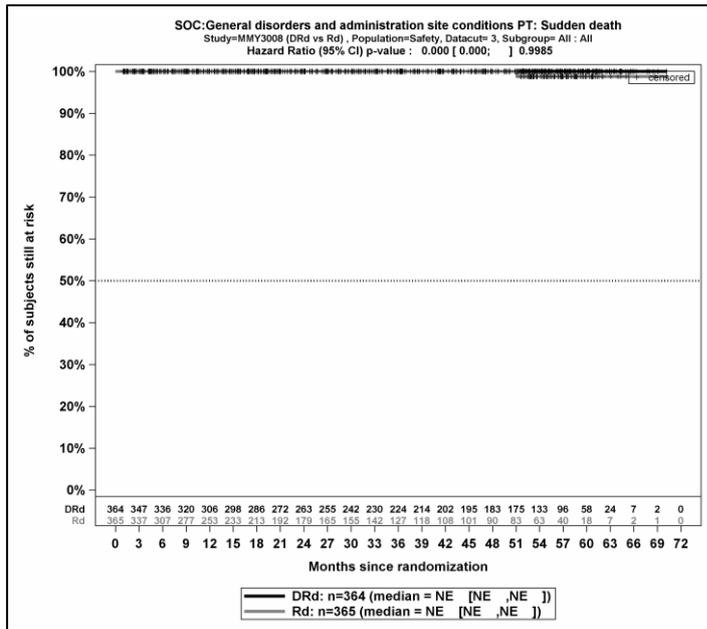
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety-Population, 3. Datenschnitt



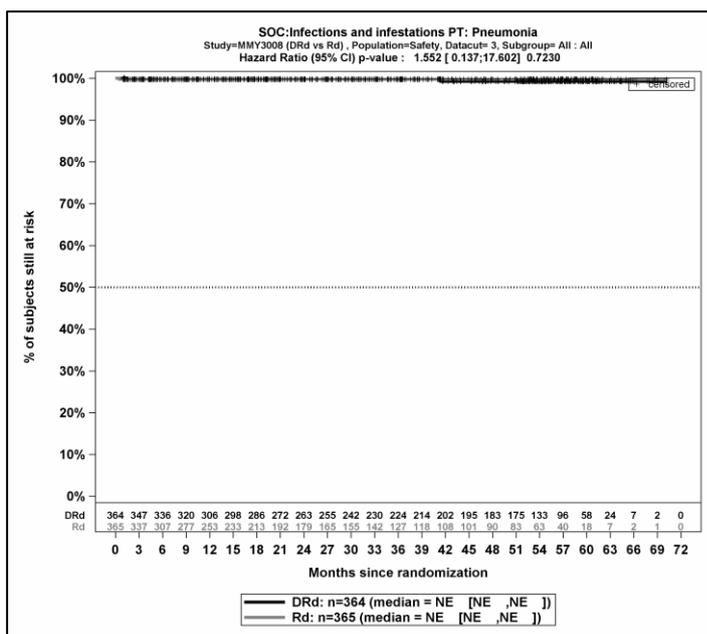
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Physische Dekonditionierung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



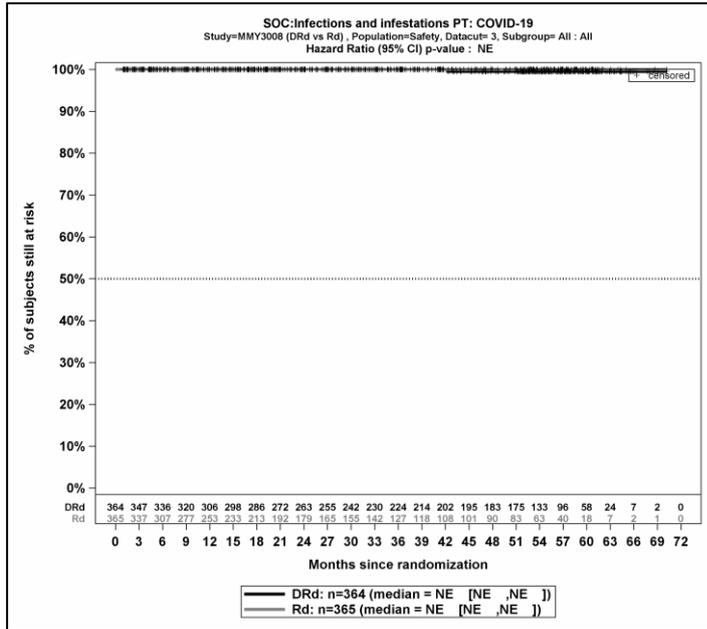
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Fieber, Safety-Population, 3. Datenschnitt



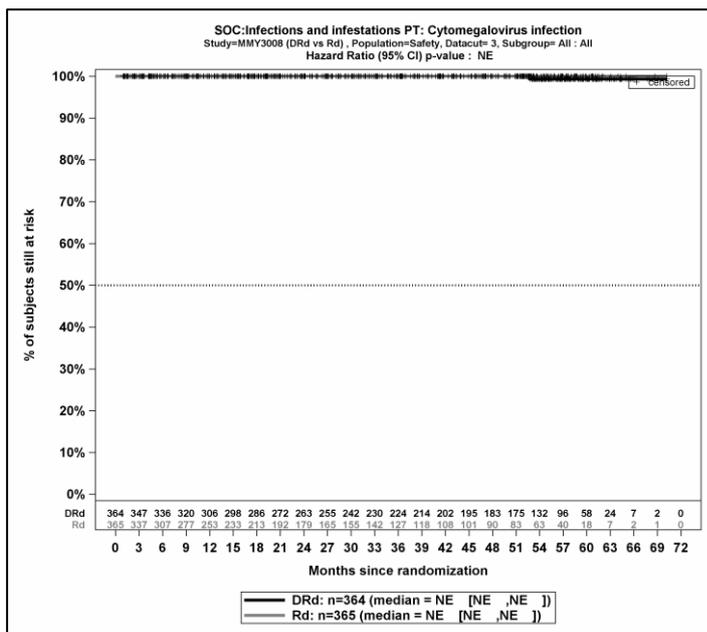
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Plötzlicher Tod, Safety-Population, 3. Datenschnitt



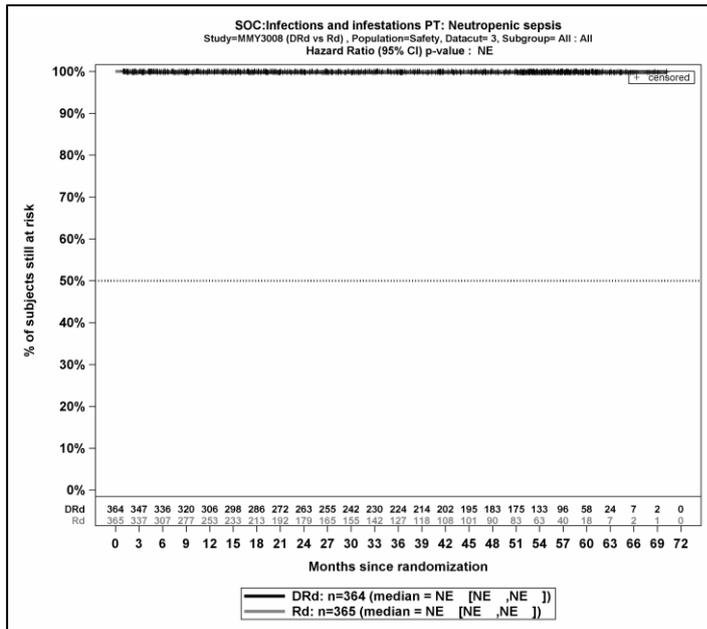
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



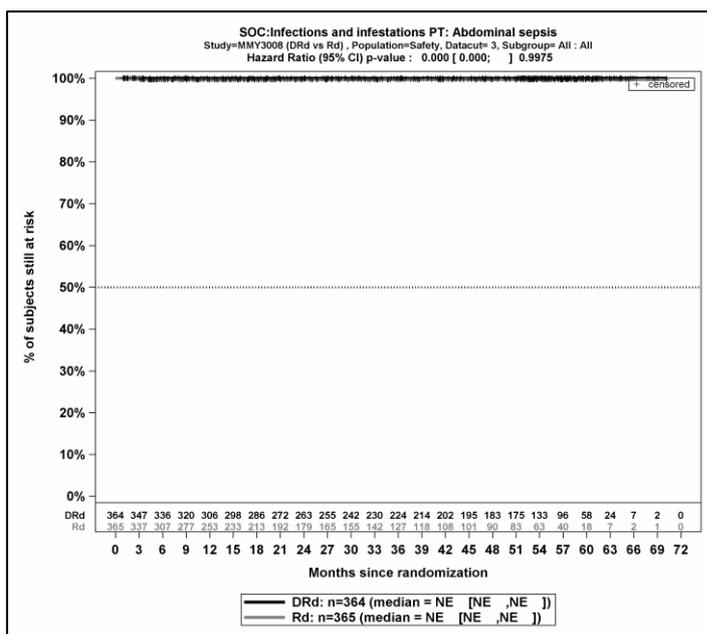
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT COVID-19, Safety-Population, 3. Datenschnitt



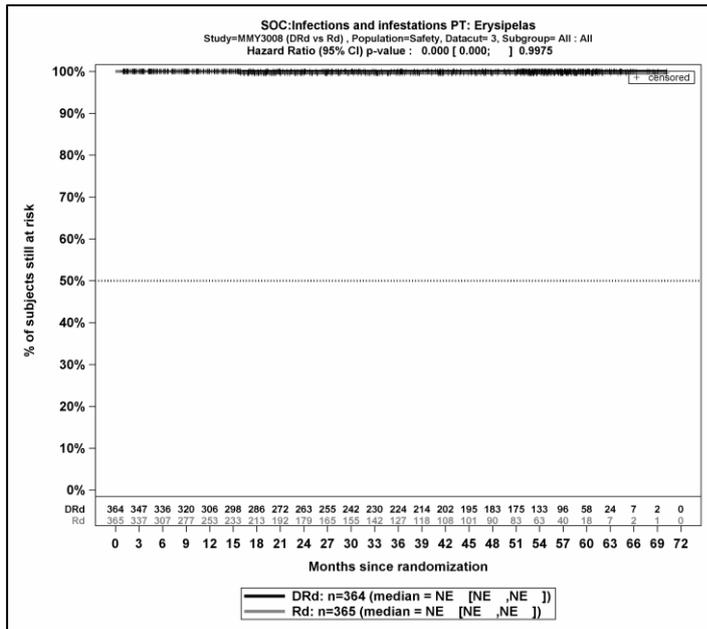
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Zytomegalovirus-Infektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



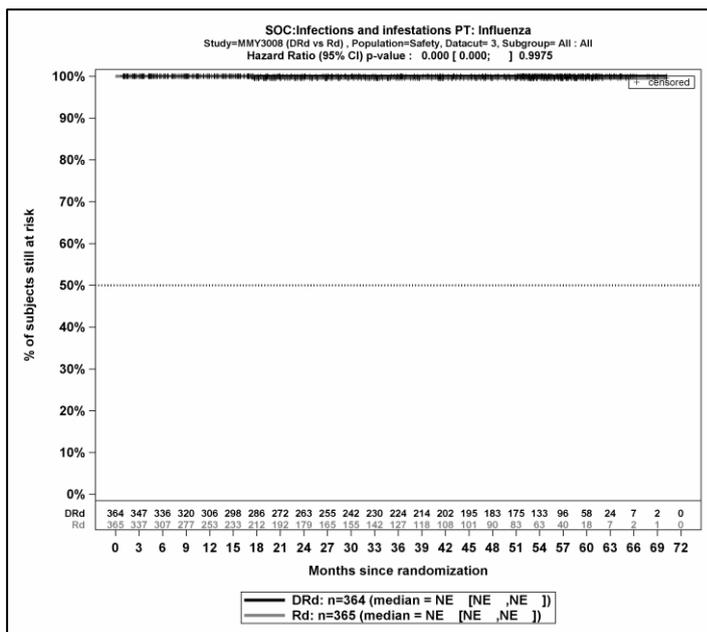
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Neutropenische Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



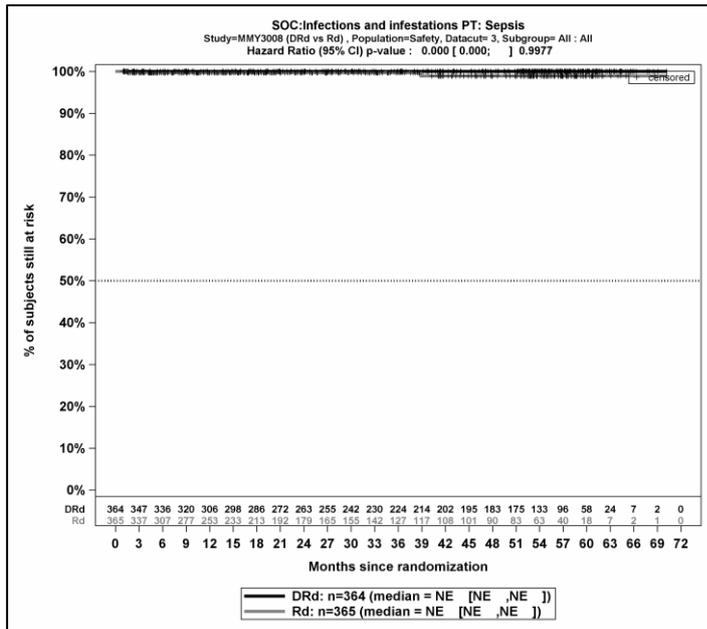
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Abdominalsepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



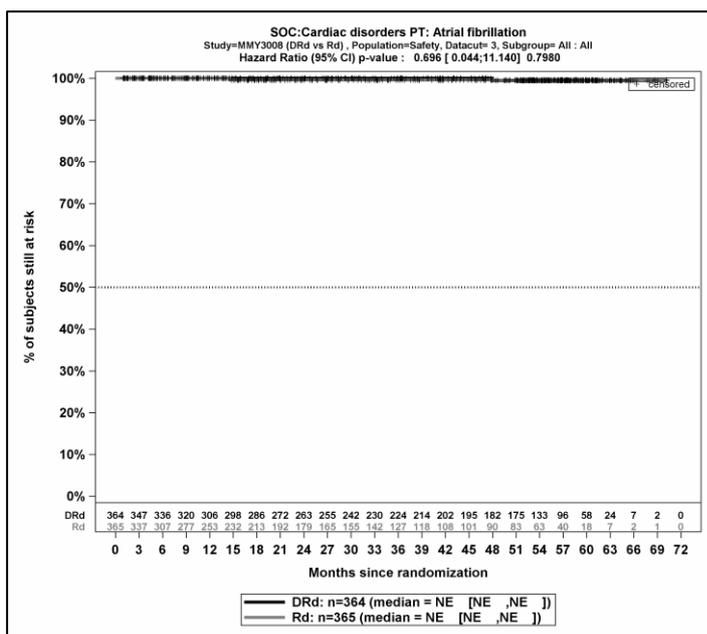
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Erysipel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



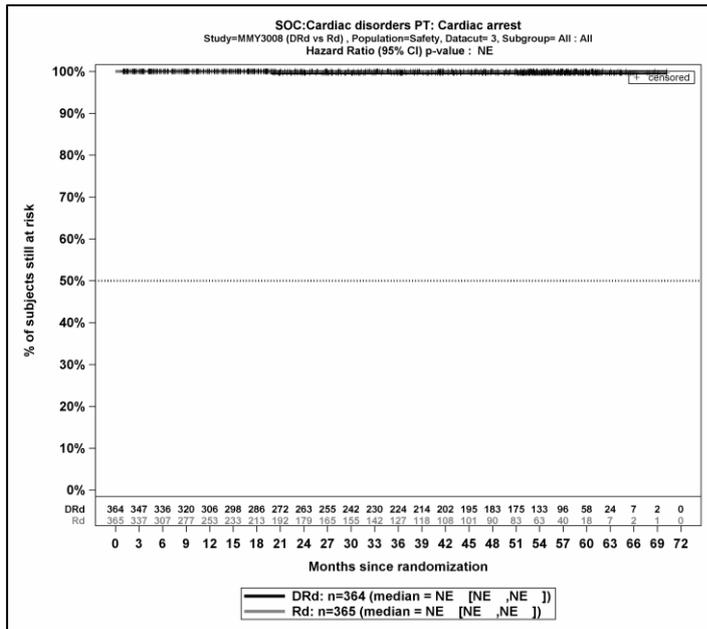
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



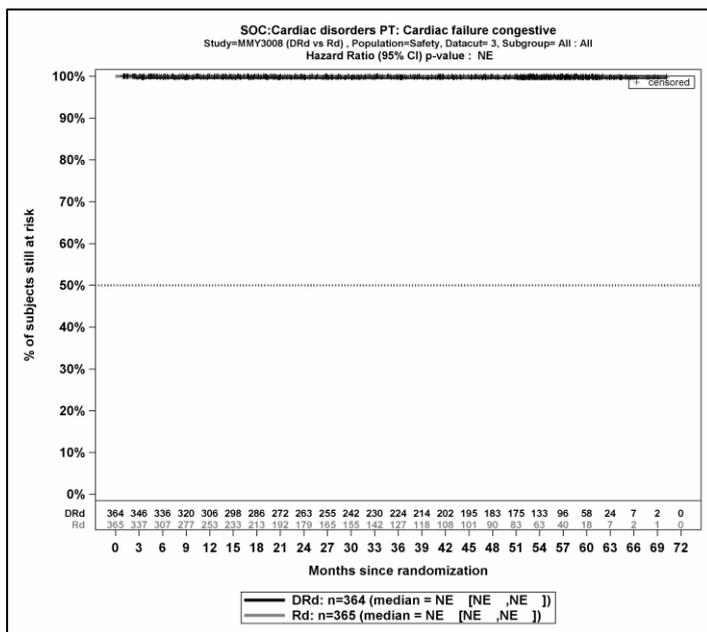
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



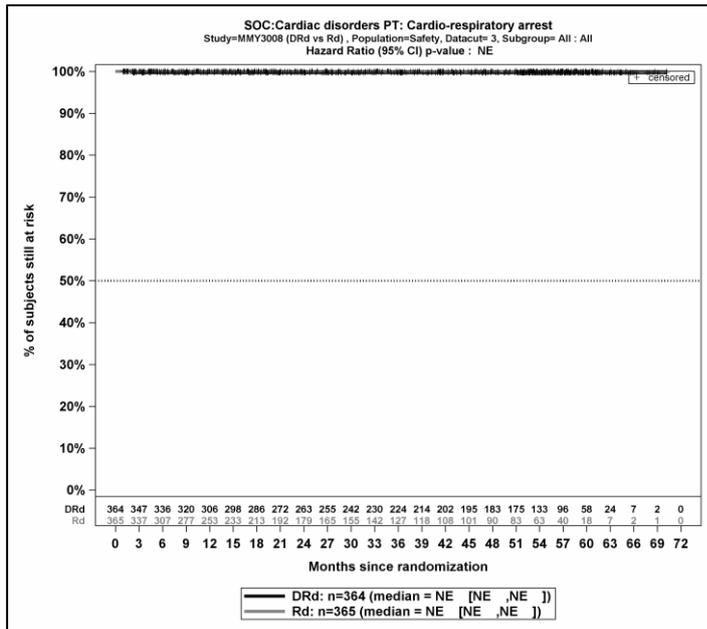
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt



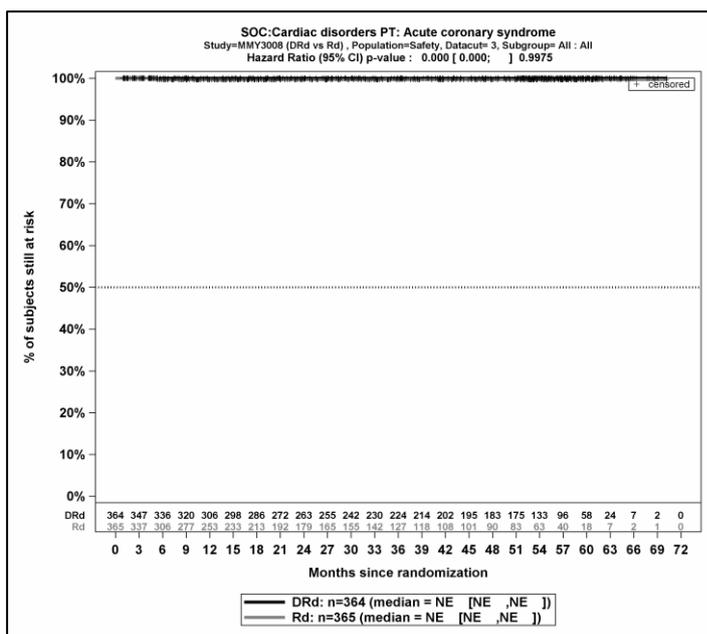
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Herzstillstand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



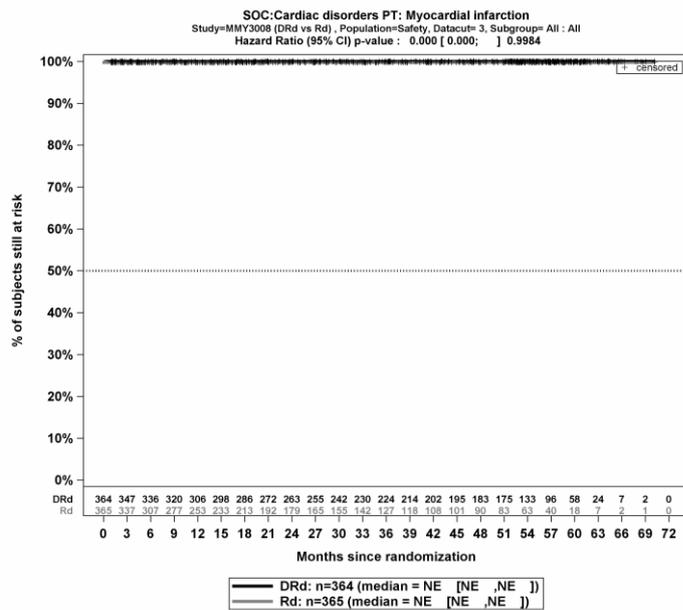
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



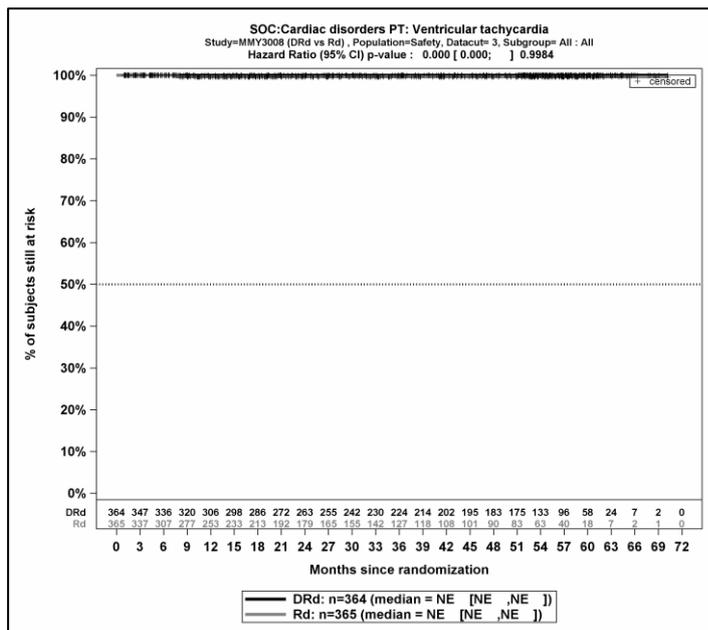
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



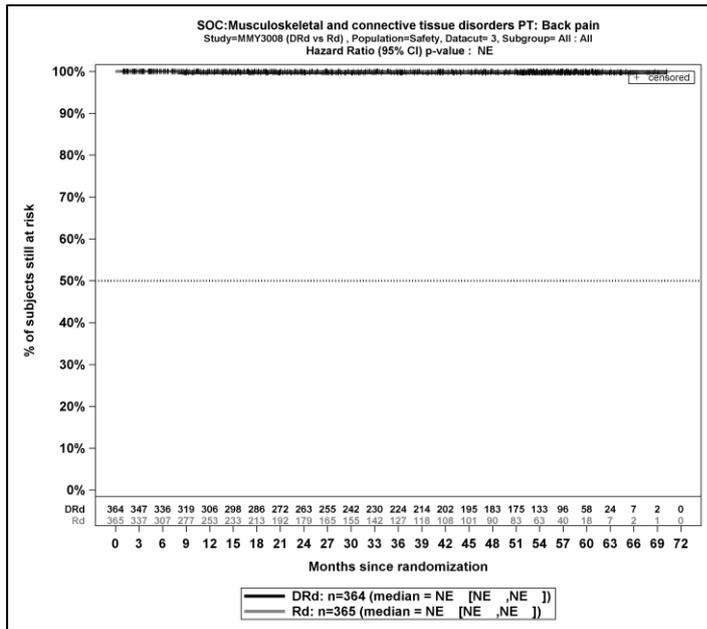
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Akutes Koronarsyndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



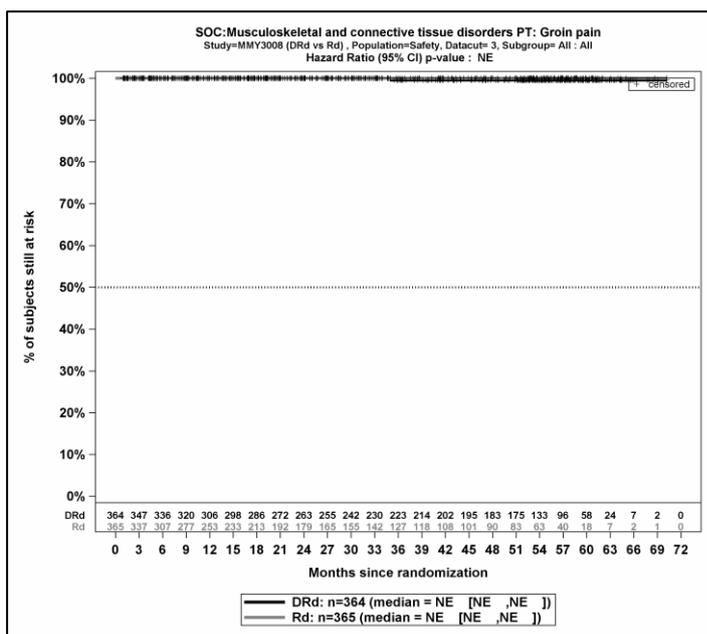
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Myokardinfarkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



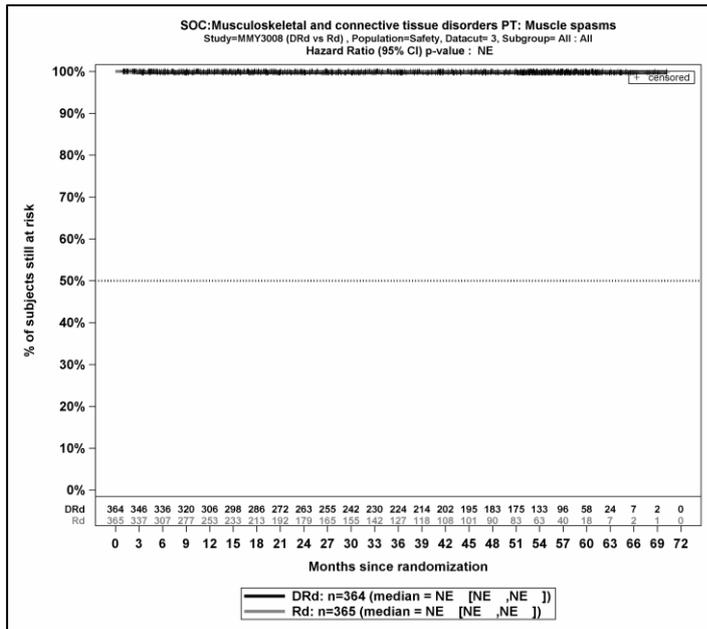
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Tachykardie ventrikulär, Safety-Population, 3. Datenschnitt



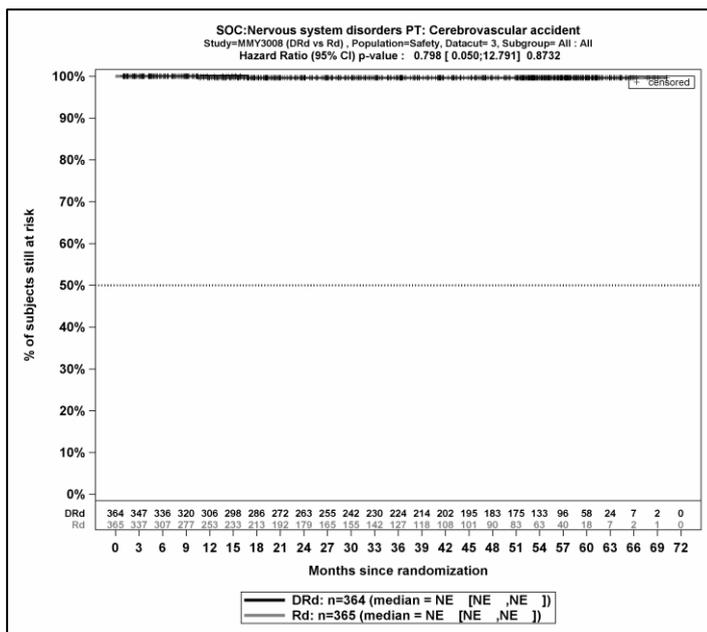
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



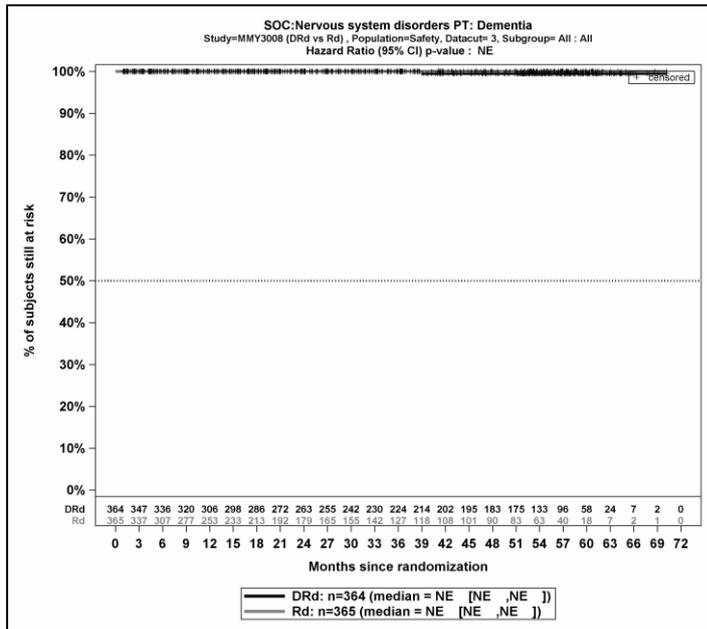
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Leistschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



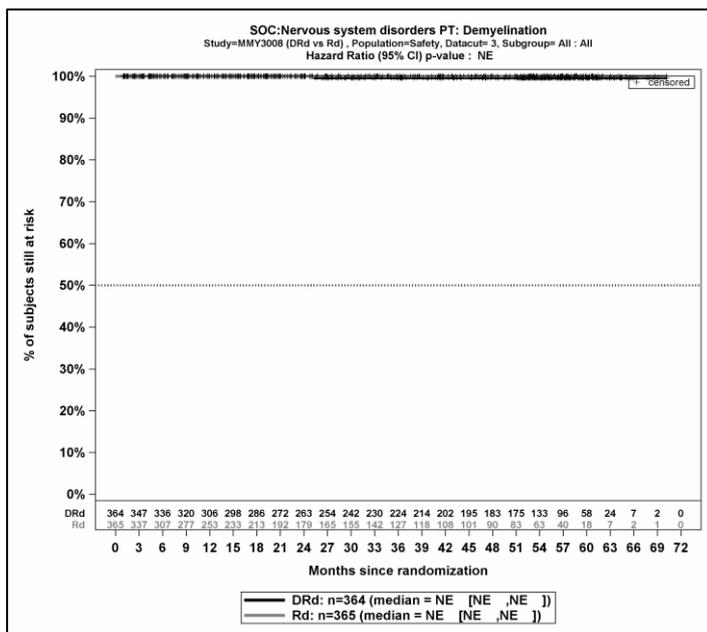
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



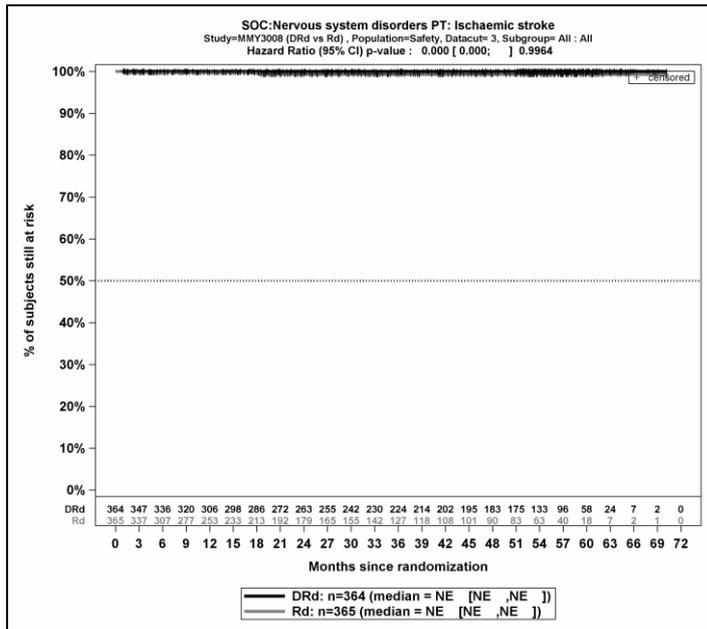
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Apoplektischer Insult, Safety-Population, 3. Datenschnitt



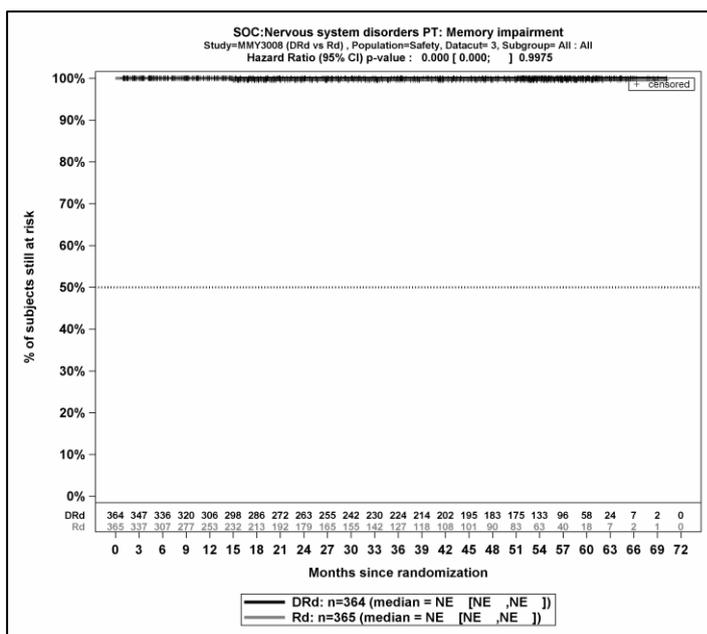
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Demenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



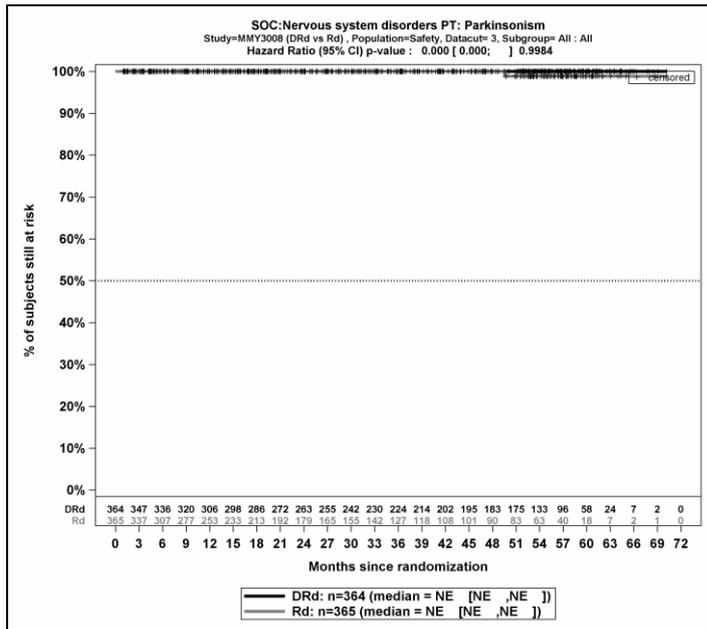
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Entmarkung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



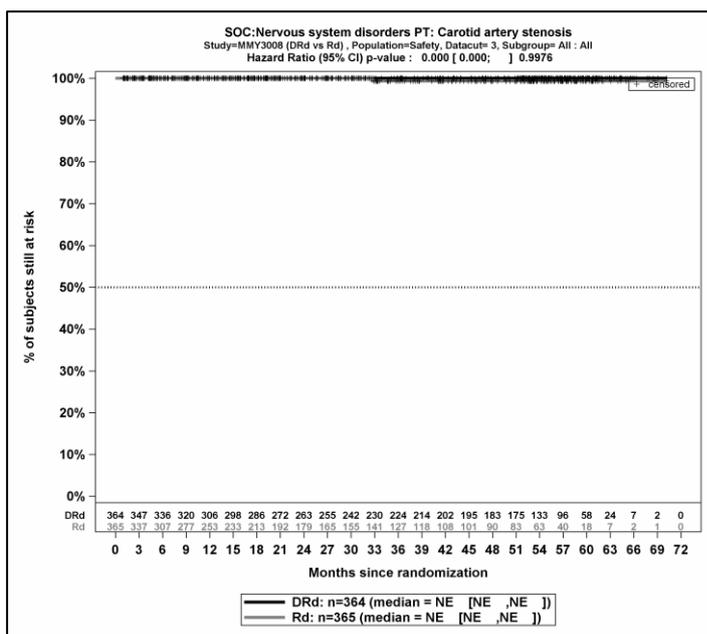
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Ischämischer Schlaganfall, Safety-Population, 3. Datenschnitt



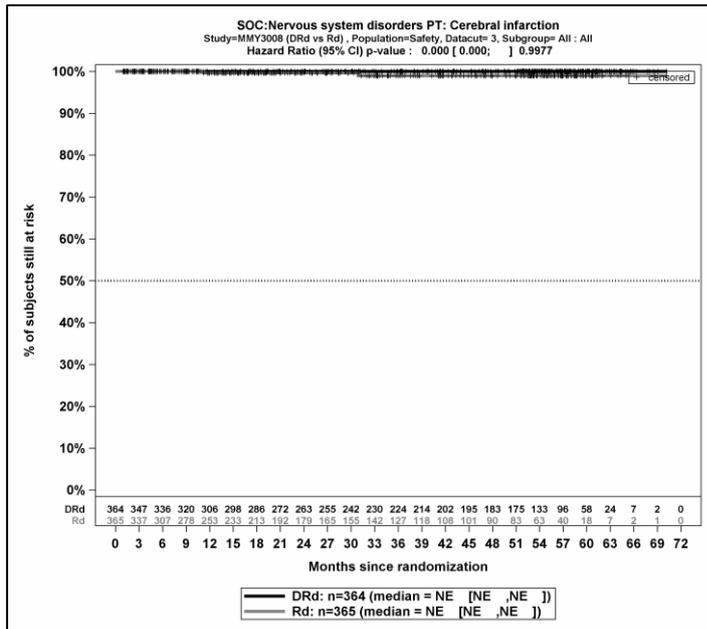
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



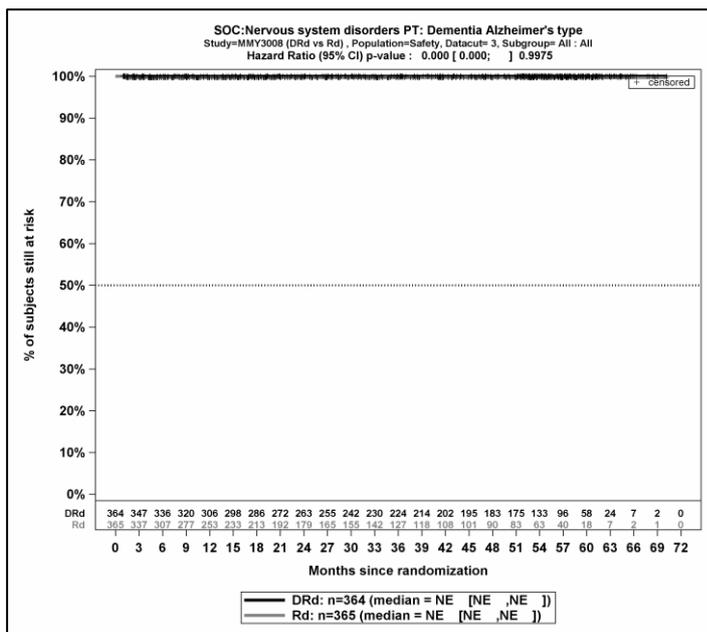
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Parkinsonismus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



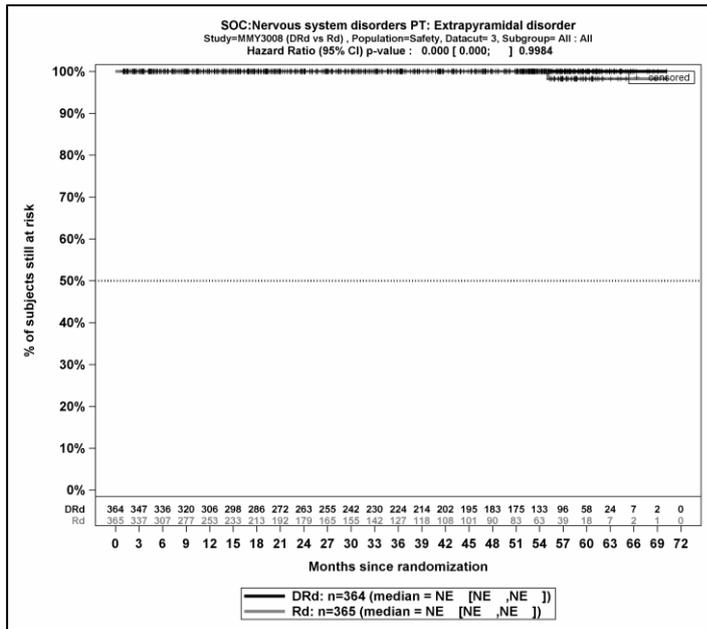
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Stenose der Arteria carotis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



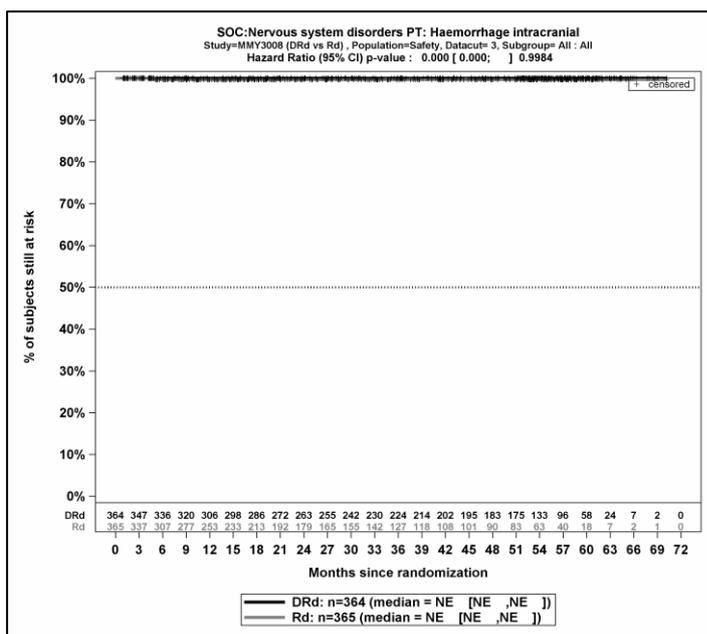
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Hirninfarkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



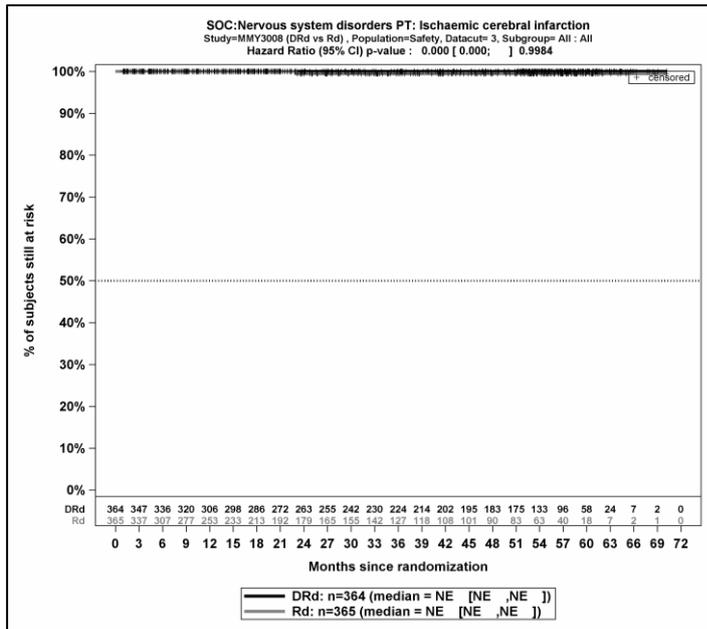
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Demenz vom Alzheimerstyp, Safety-Population, 3. Datenschnitt



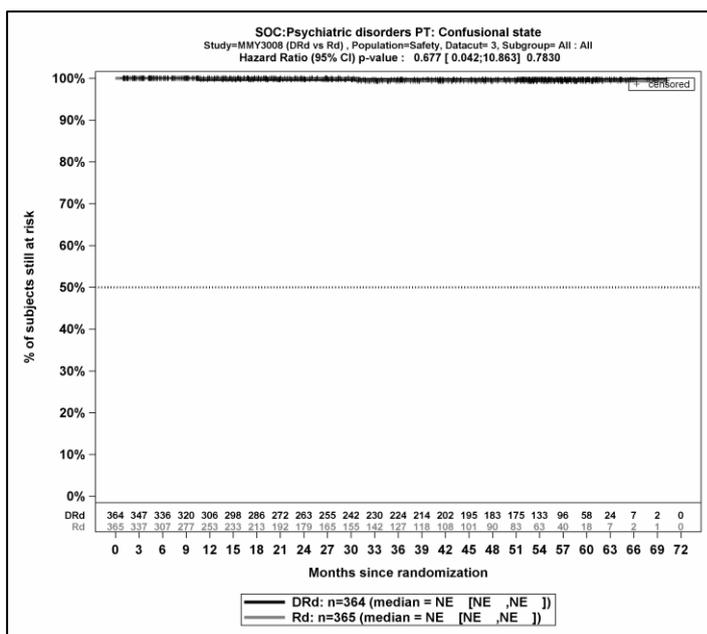
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Extrapyramidale Erkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



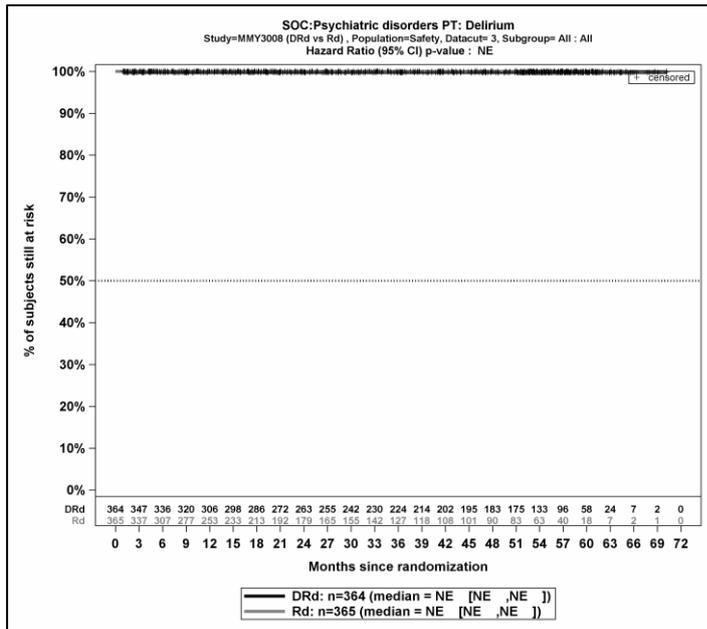
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Intrakranielle Blutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



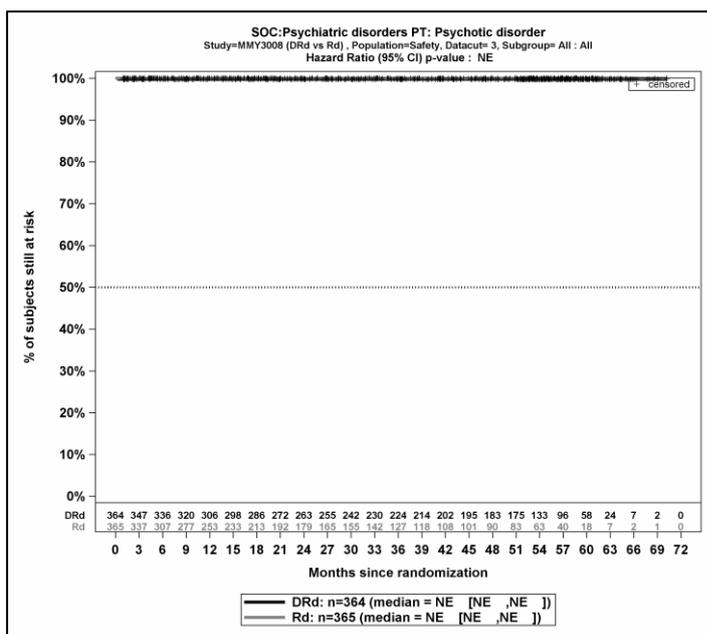
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Ischämischer Zerebralinfarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



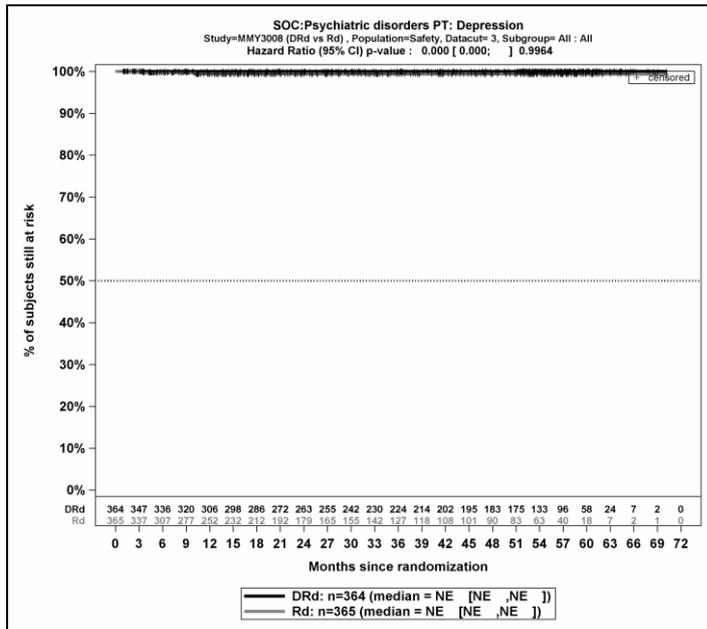
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



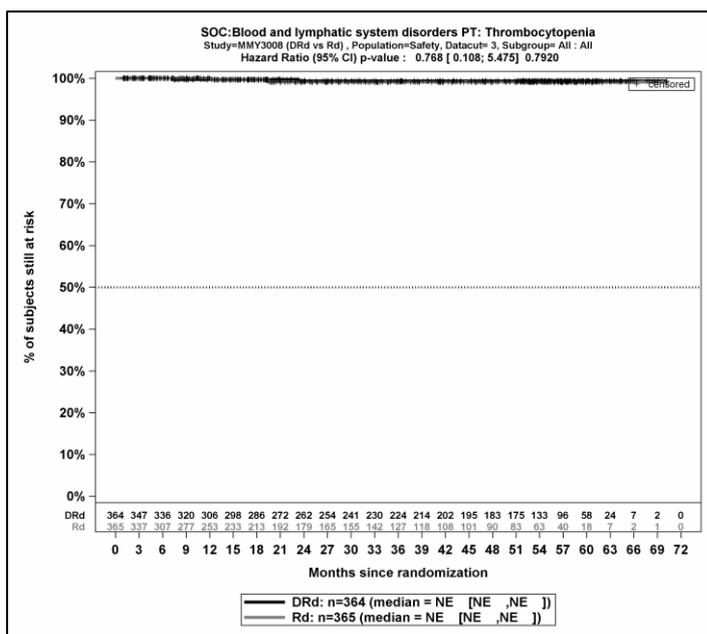
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Delirium, Safety-Population, 3. Datenschnitt



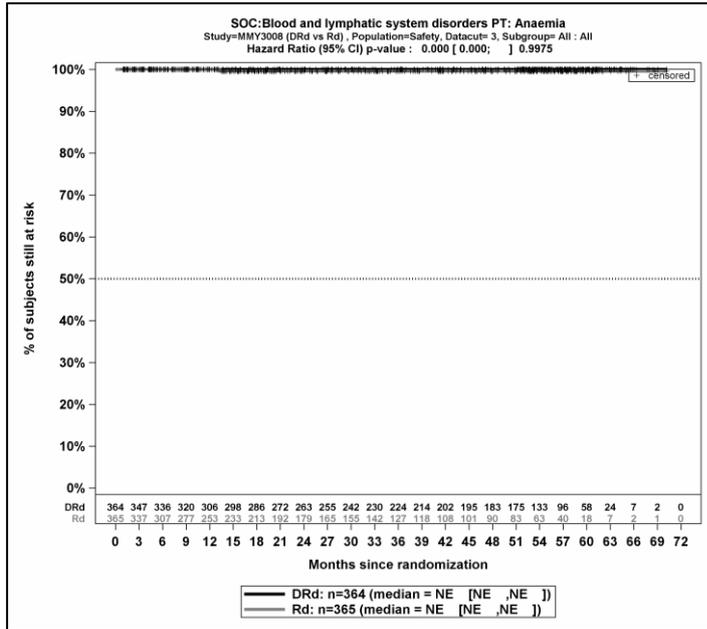
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Psychose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



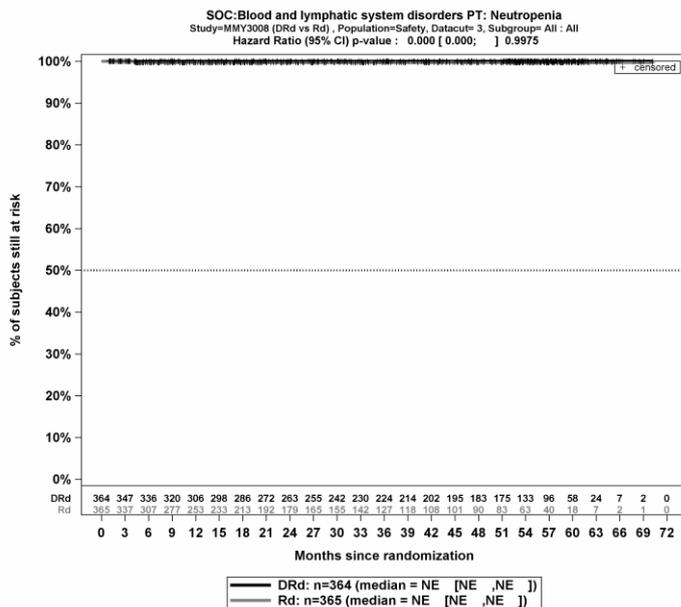
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Depression, Safety-Population, 3. Datenschnitt



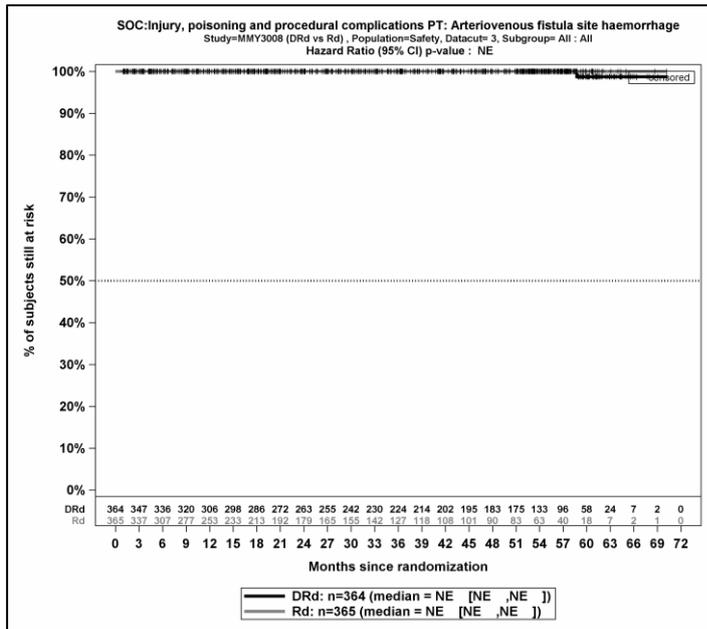
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



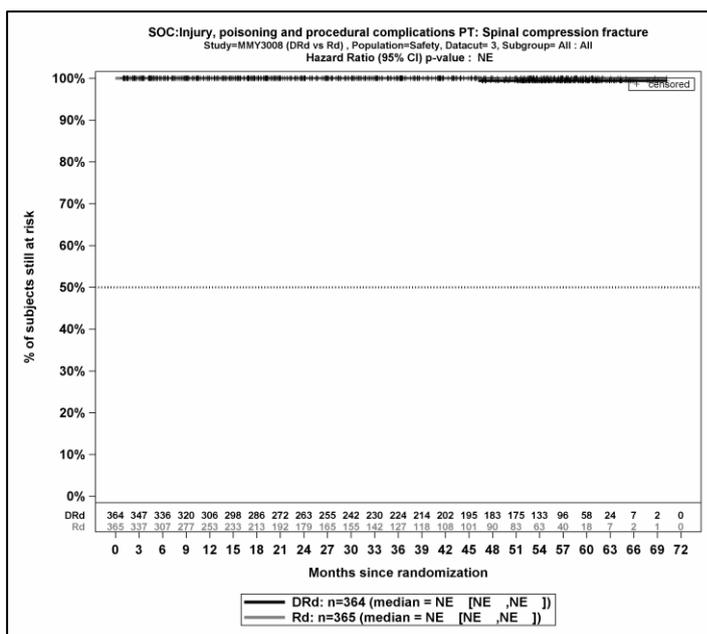
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



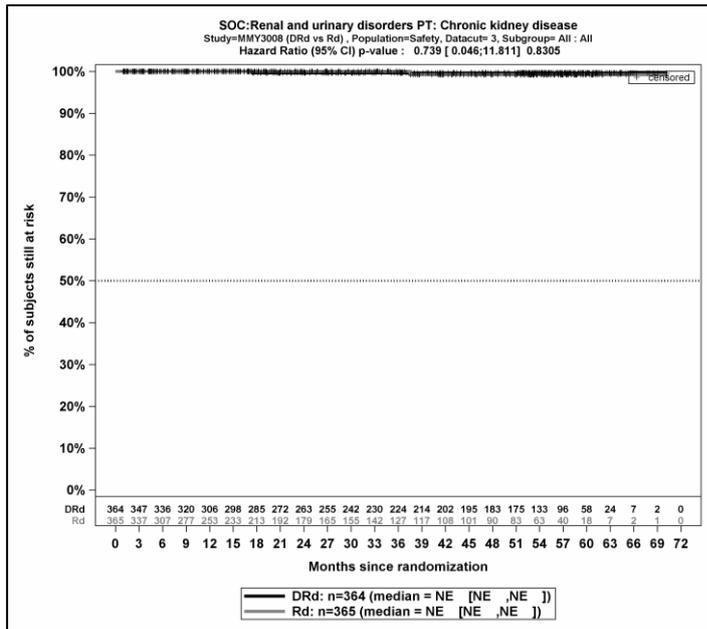
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



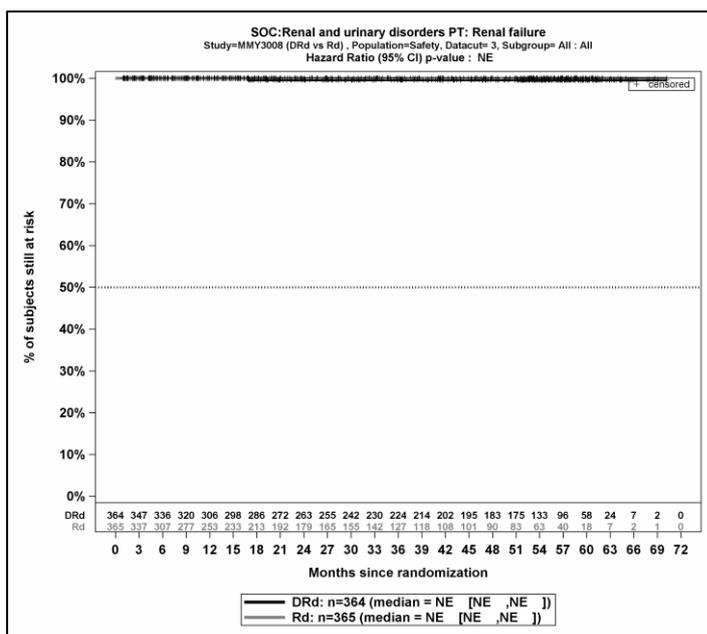
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Blutungen an der Stelle einer arteriovenösen Fistel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



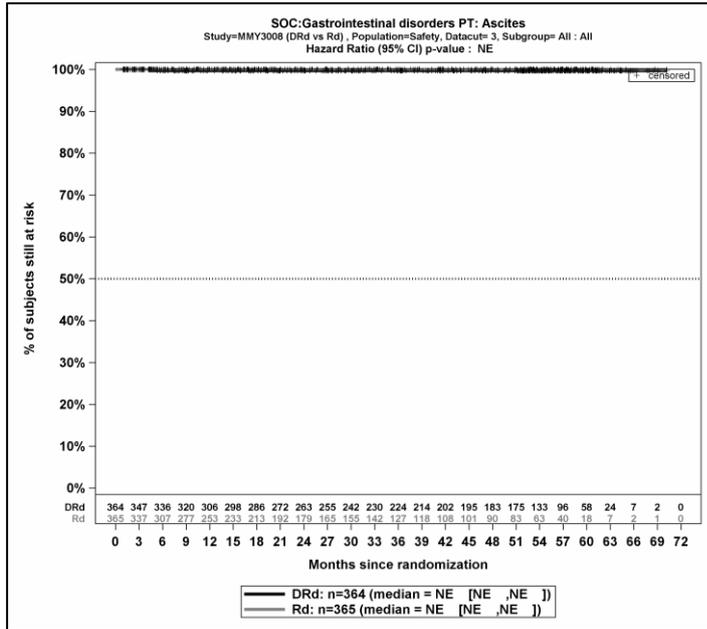
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Wirbelsäulen-kompressionsfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt



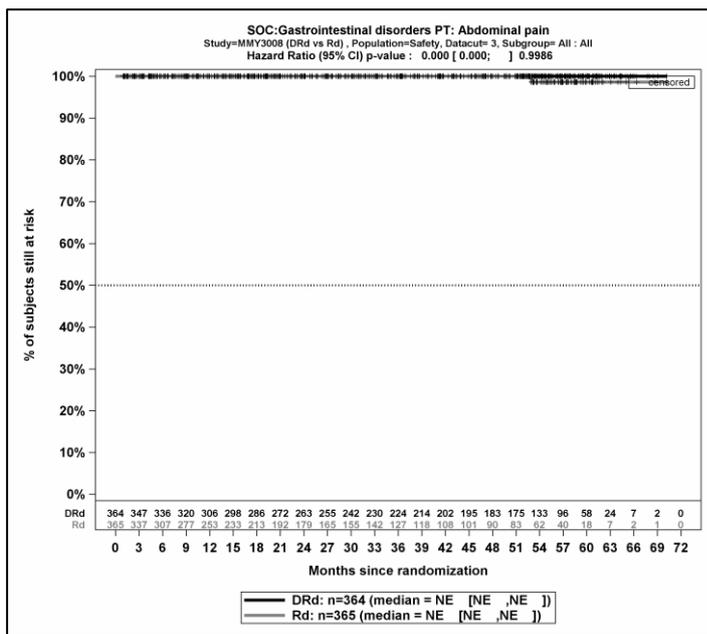
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



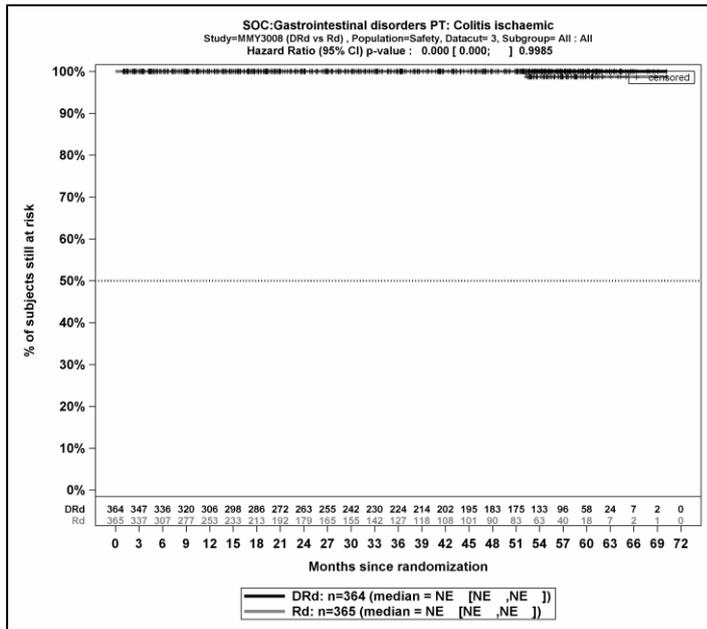
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



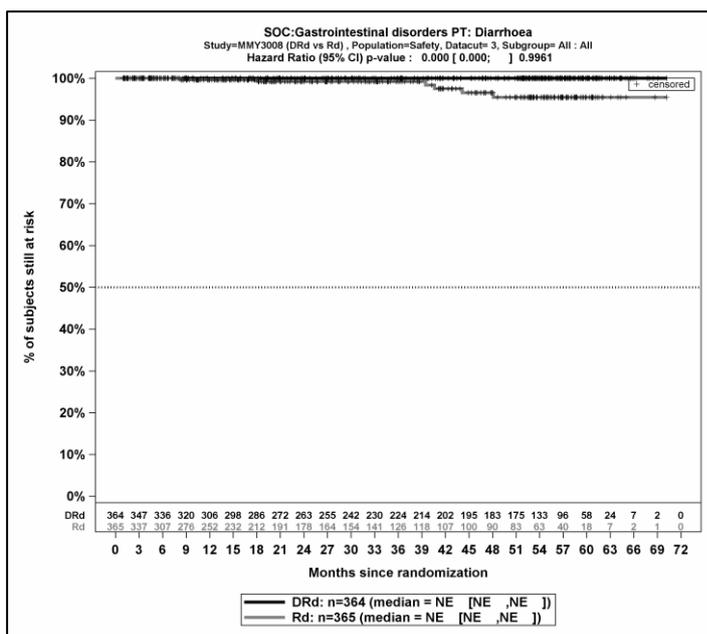
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Aszites, Safety-Population, 3. Datenschnitt



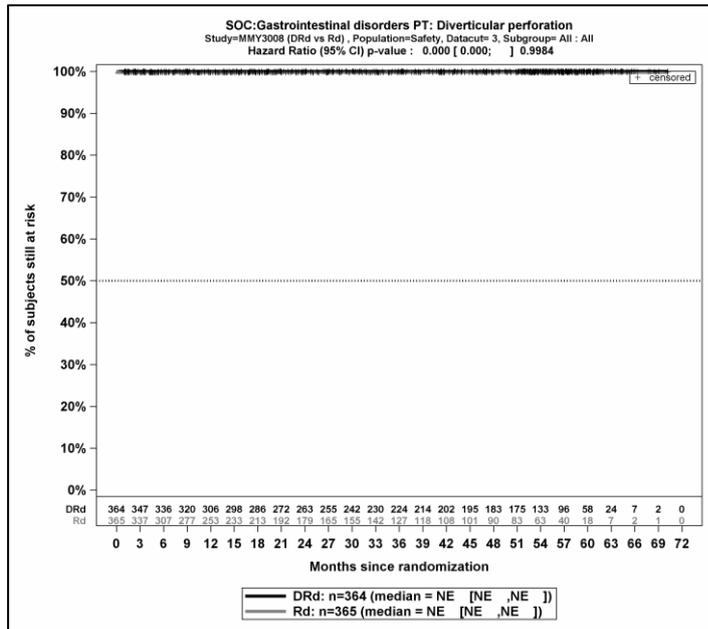
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



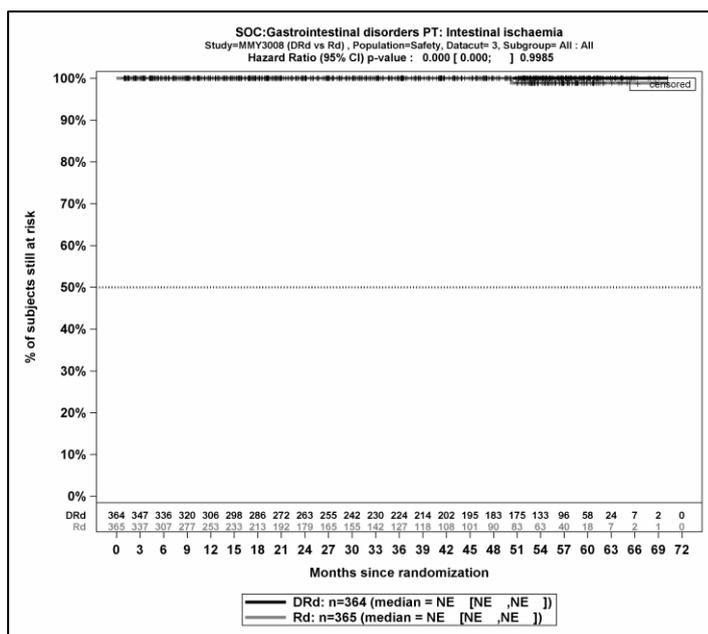
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Kolitis ischämisch, Safety-Population, 3. Datenschnitt



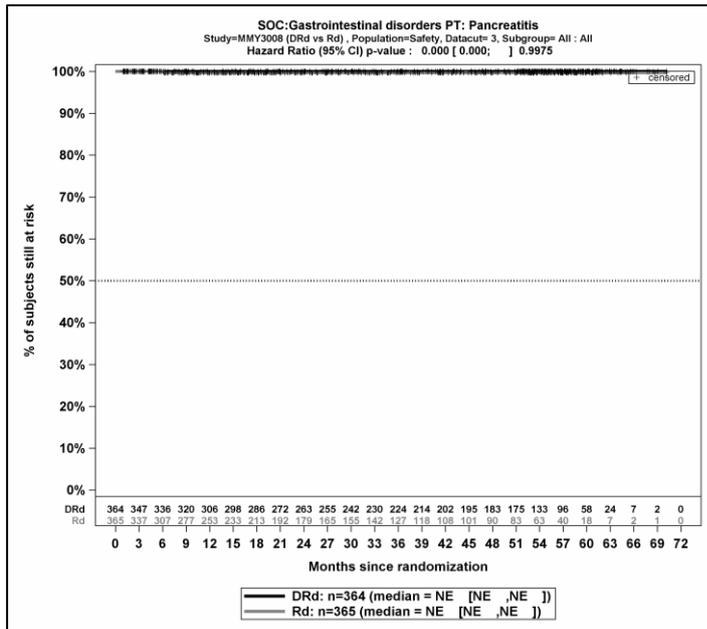
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt



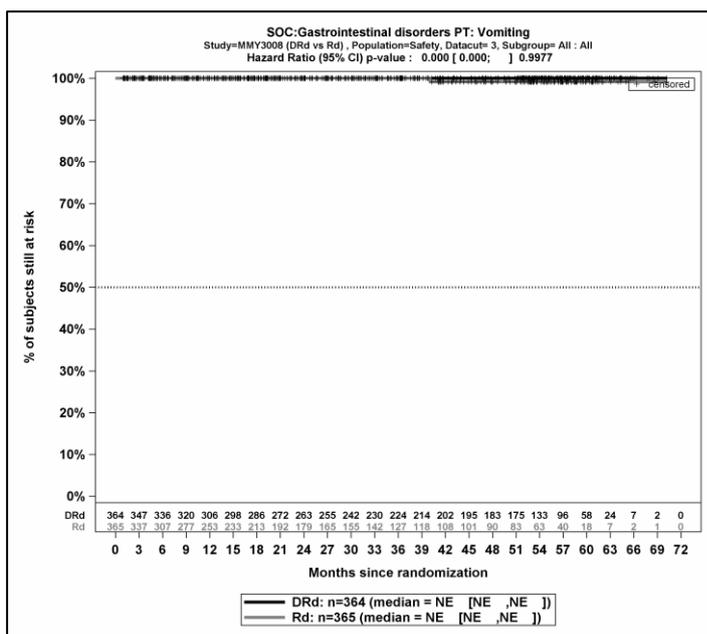
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Divertikelperforation, Safety-Population, 3. Datenschnitt



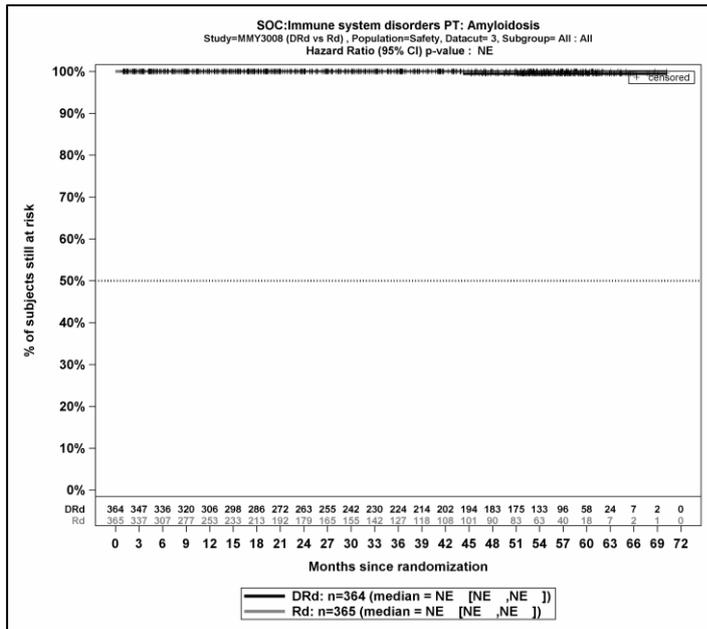
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Intestinale Ischaemie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



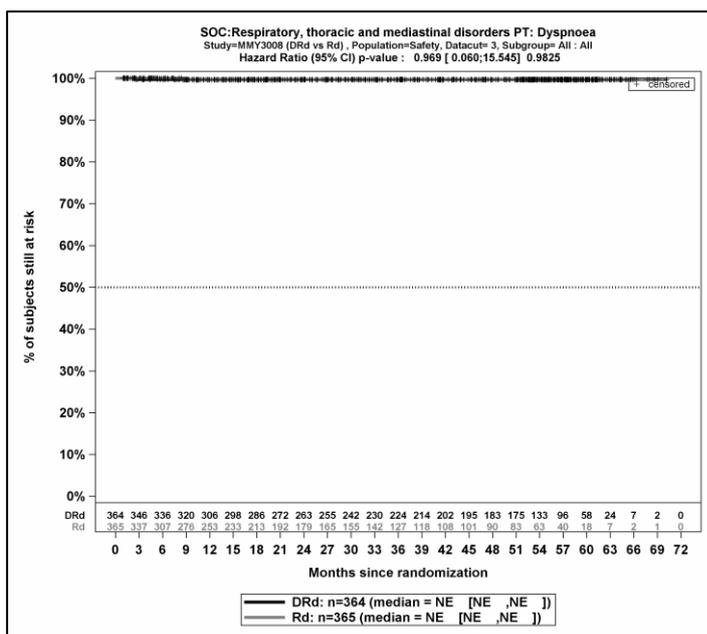
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Pankreatitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



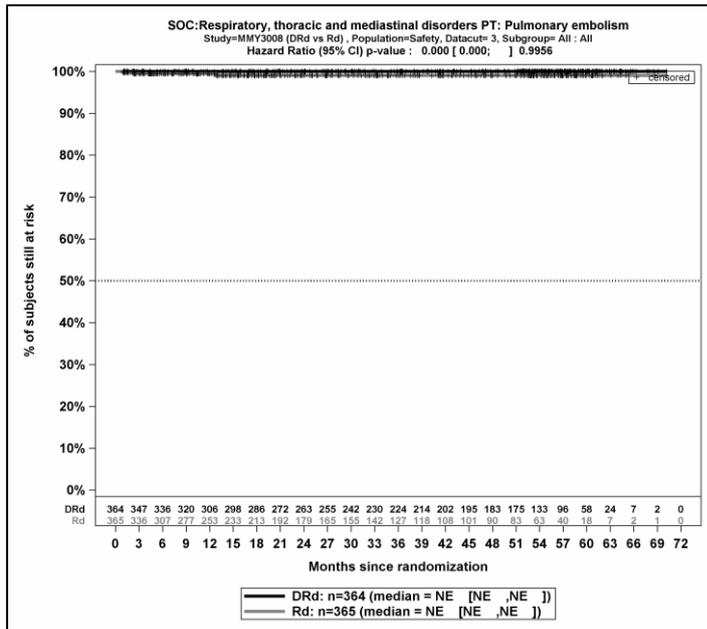
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Erbrechen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



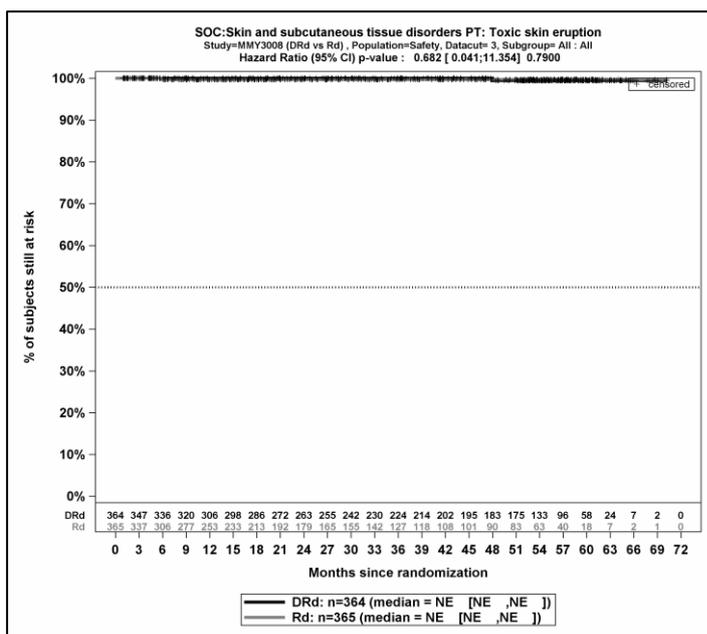
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Amyloidose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



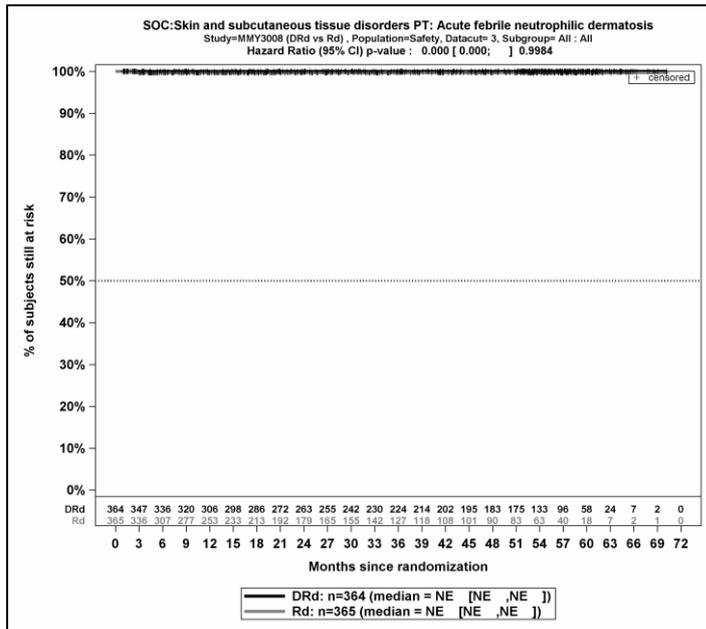
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



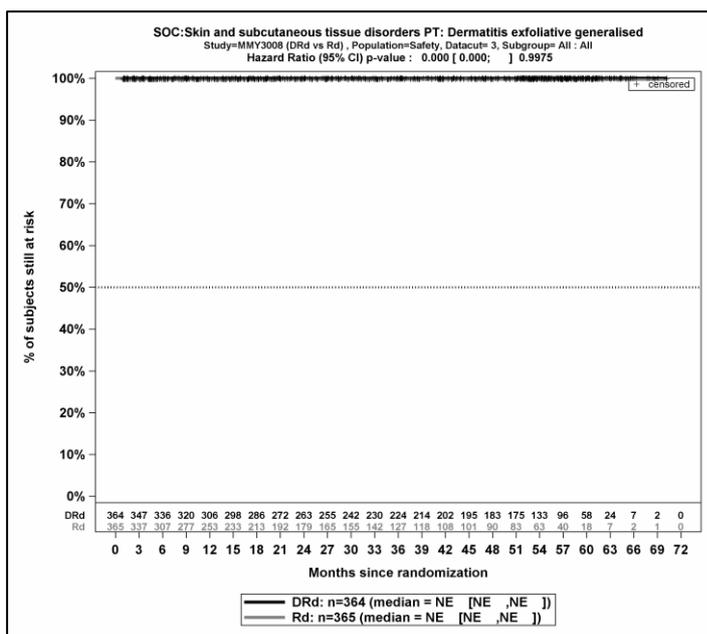
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



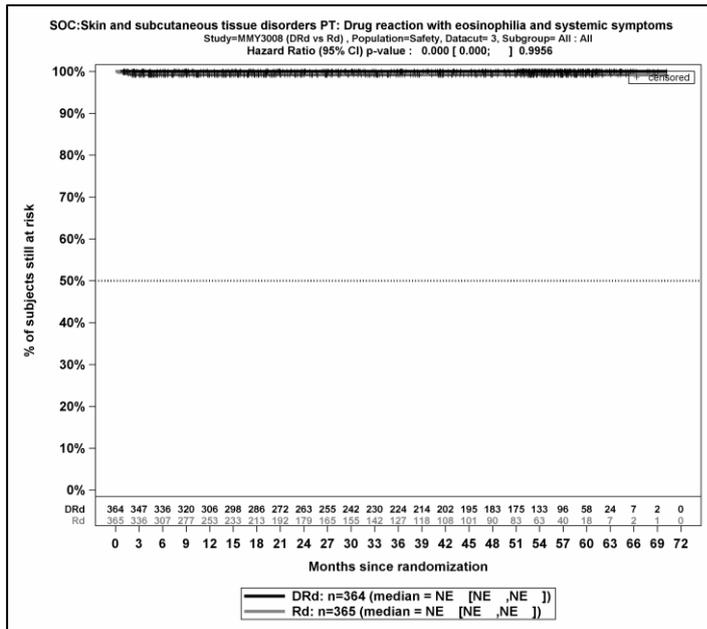
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Toxischer Hautausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



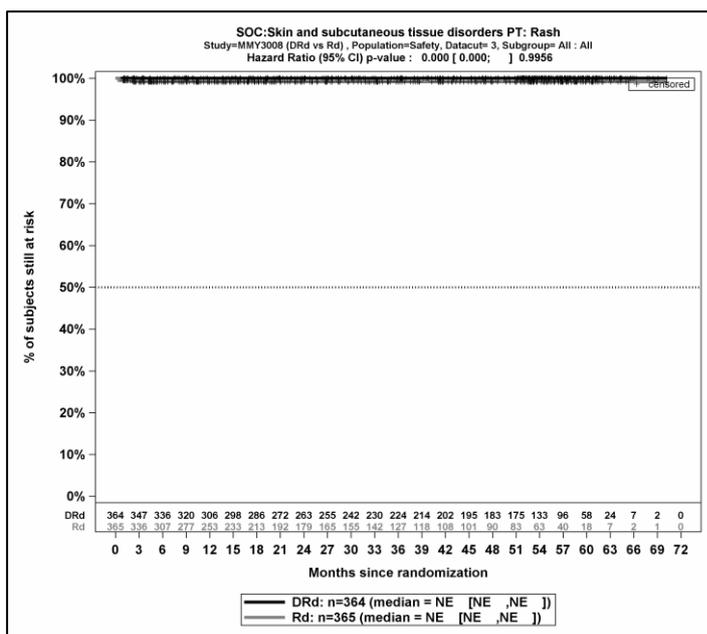
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Dermatose, akute febrile neutrophile, Safety-Population, 3. Datenschnitt



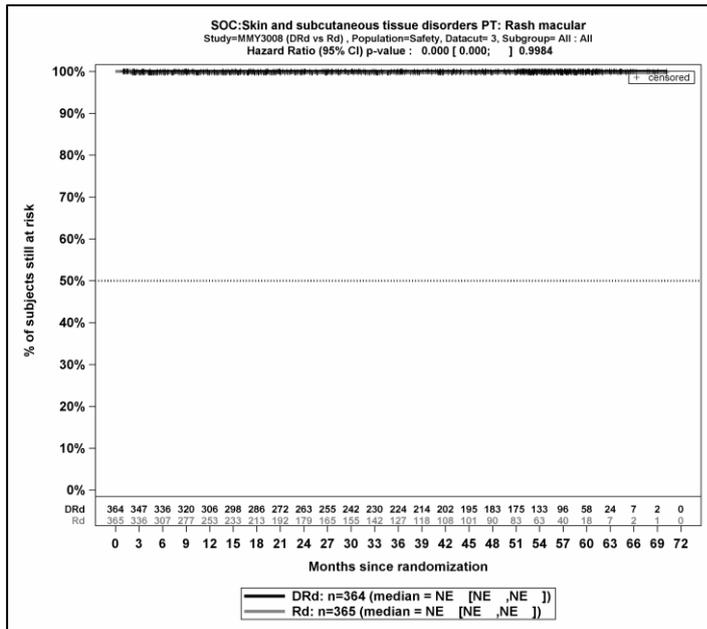
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Dermatitis exfoliativa generalisiert, Safety-Population, 3. Datenschnitt



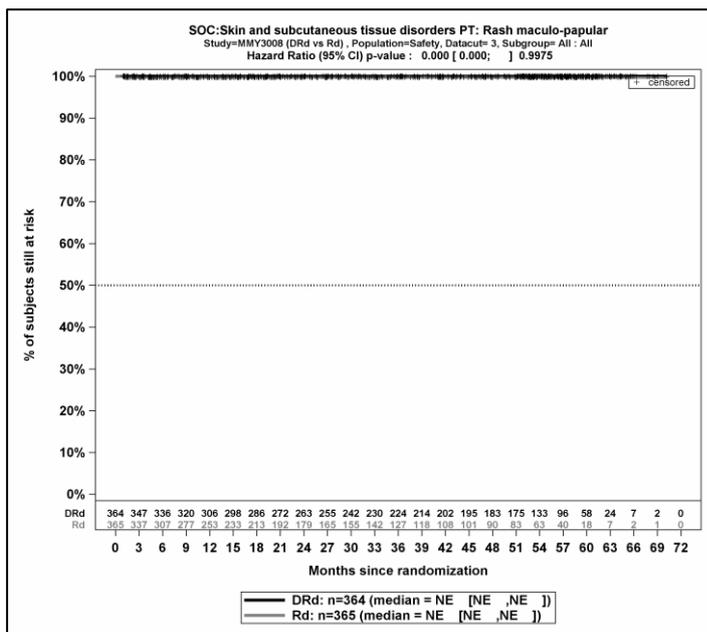
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



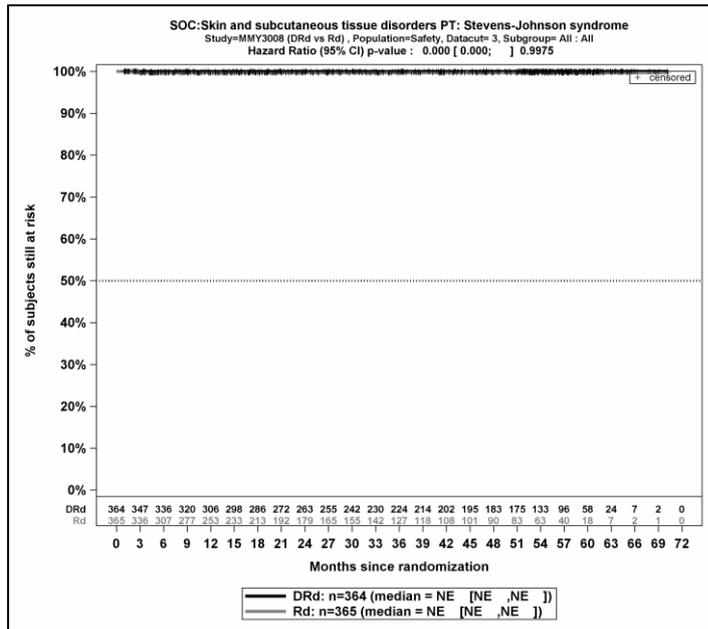
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



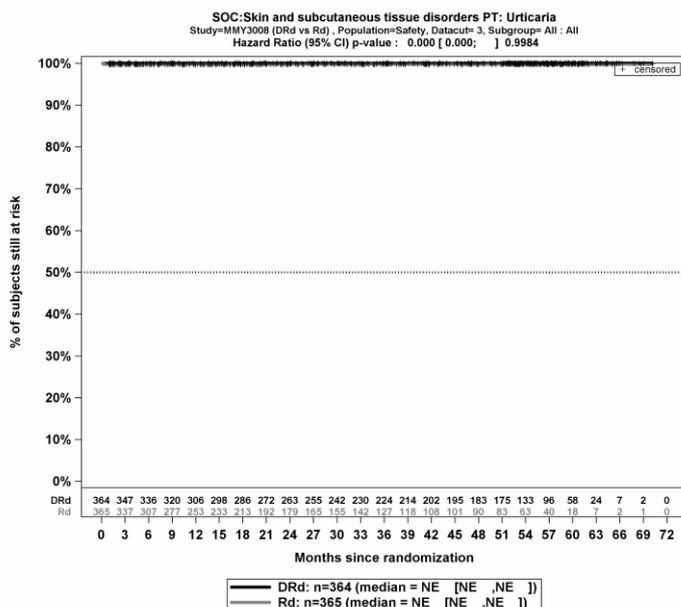
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



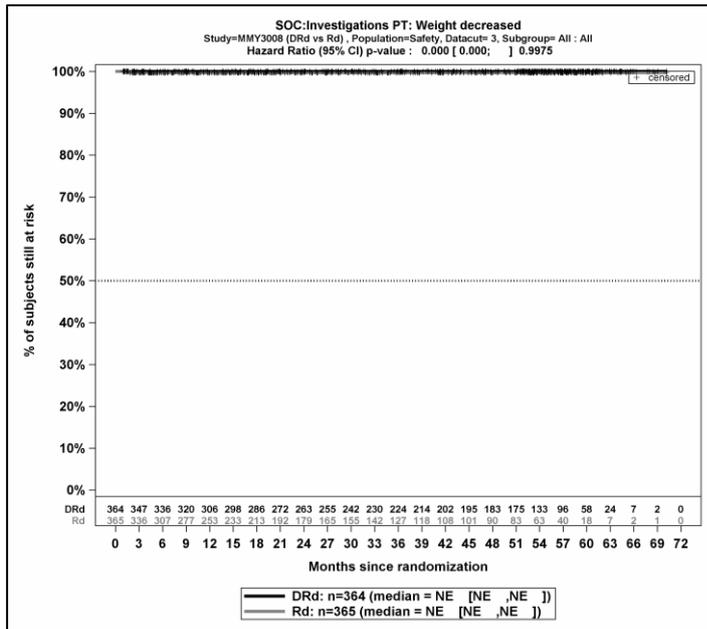
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 3. Datenschnitt



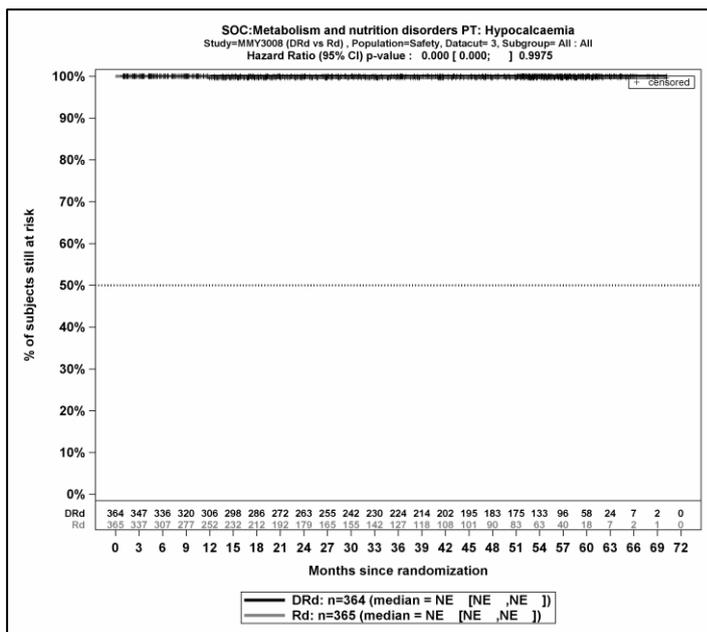
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Stevens-Johnson-Syndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



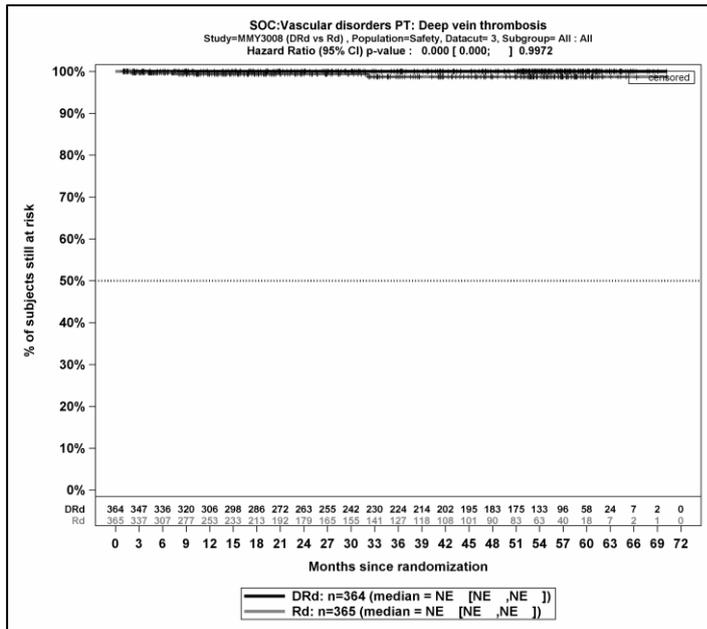
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Urtikaria, Safety-Population, 3. Datenschnitt



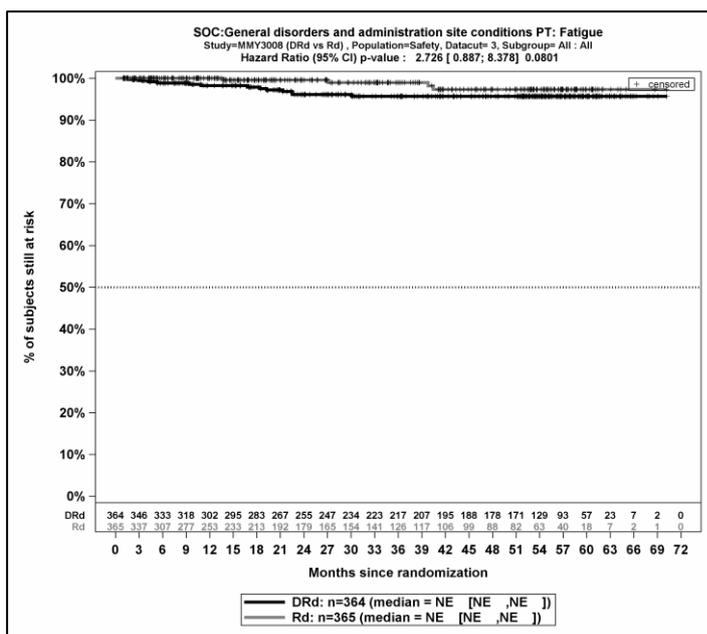
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



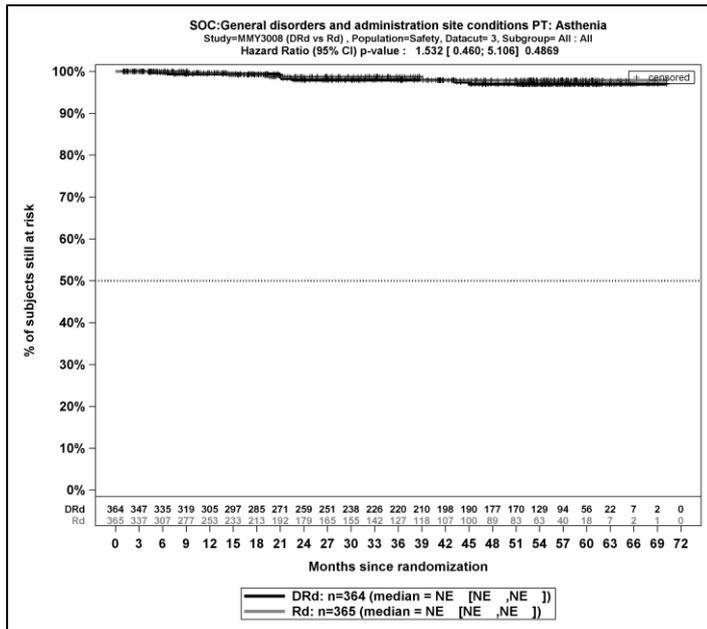
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



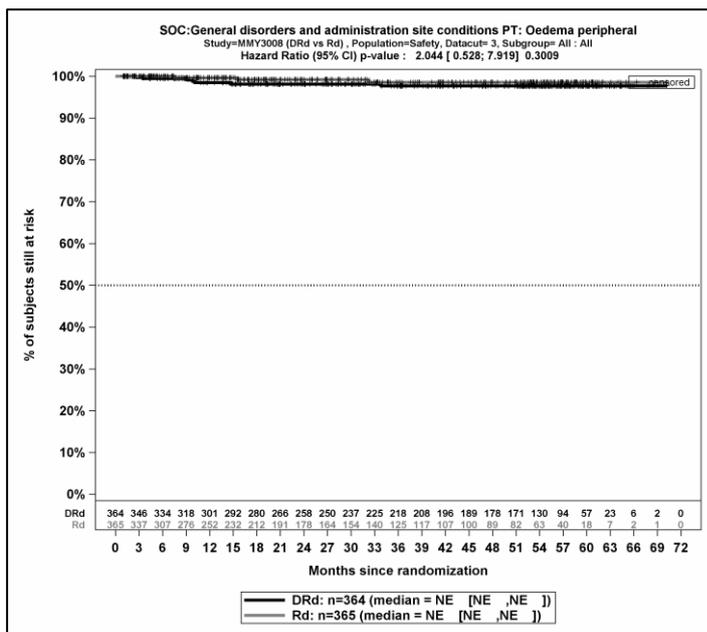
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* - PT Tiefe Beinvenenthrombose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



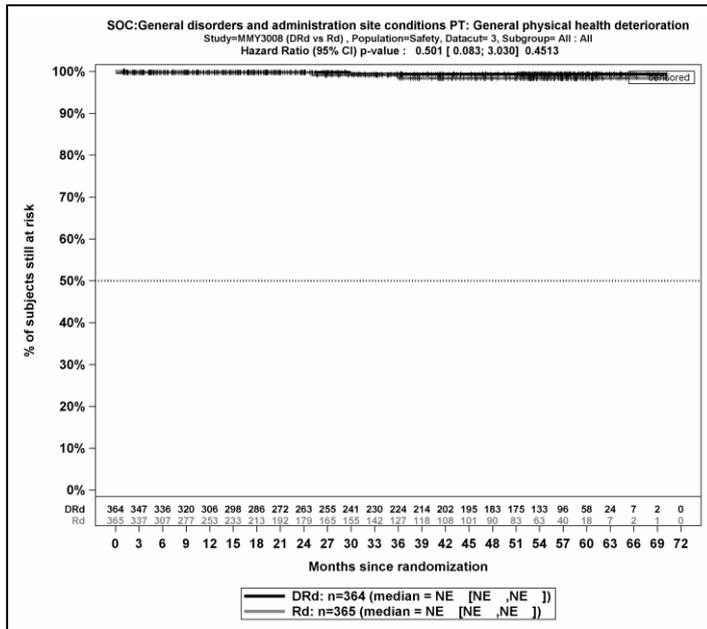
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ermüdung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



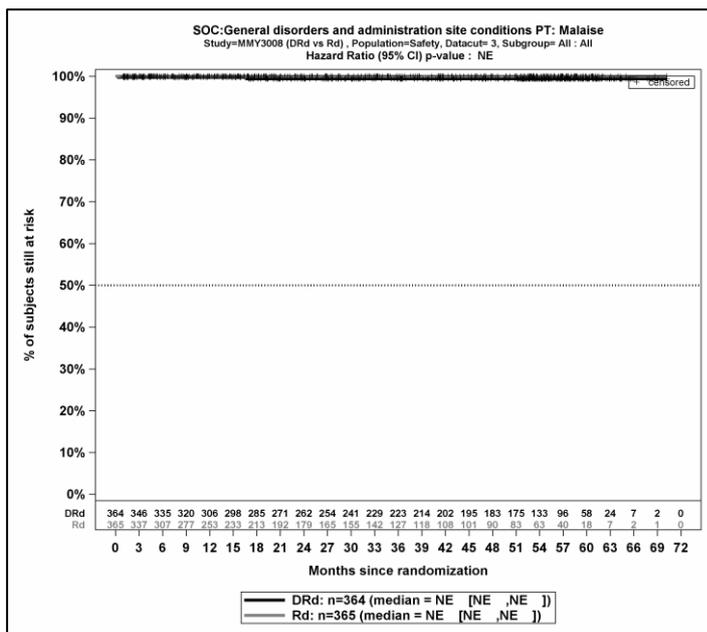
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Asthenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



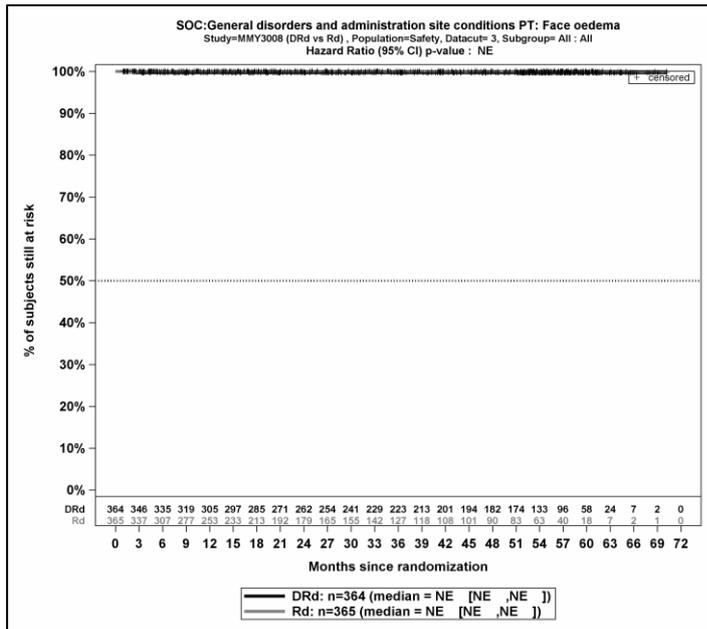
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ödem peripher, Safety-Population, 3. Datenschnitt



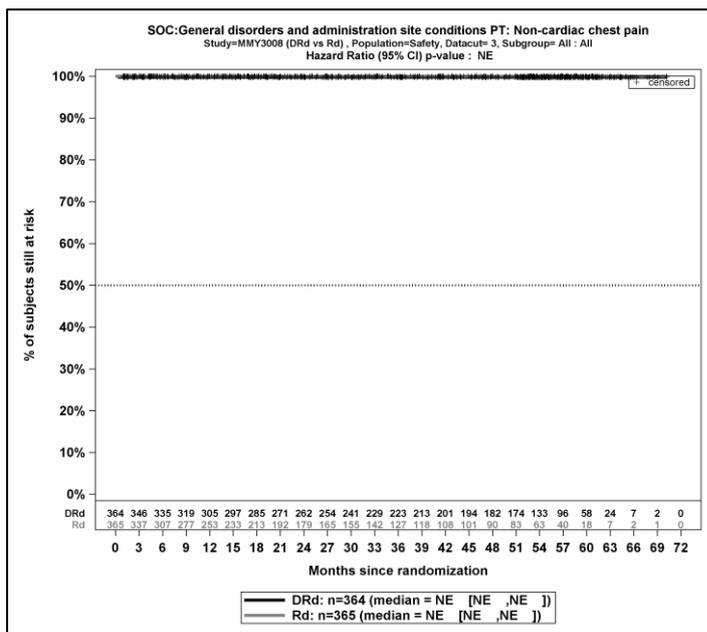
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety-Population, 3. Datenschnitt



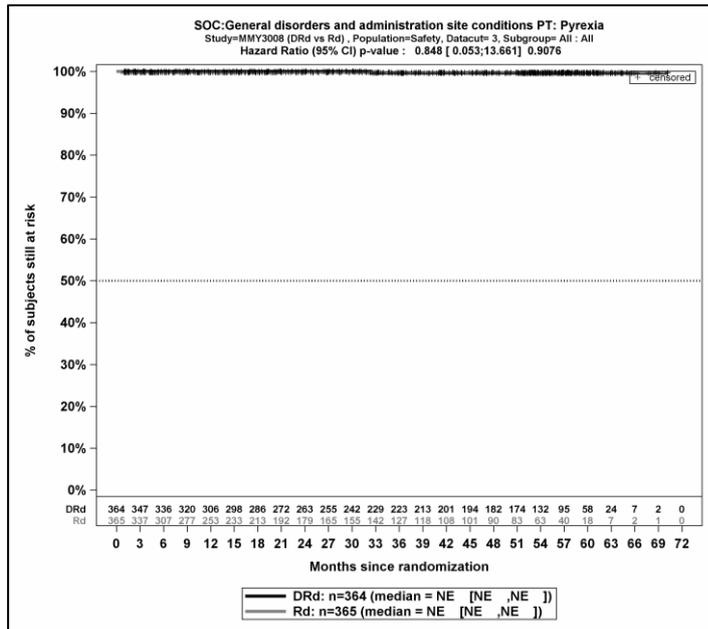
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Unwohlsein, Safety-Population, 3. Datenschnitt



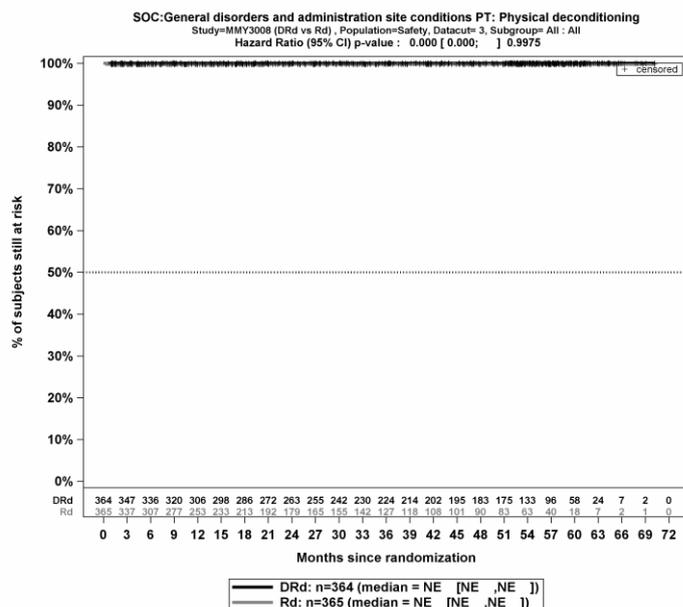
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gesichtsoedem, Safety-Population, 3. Datenschnitt



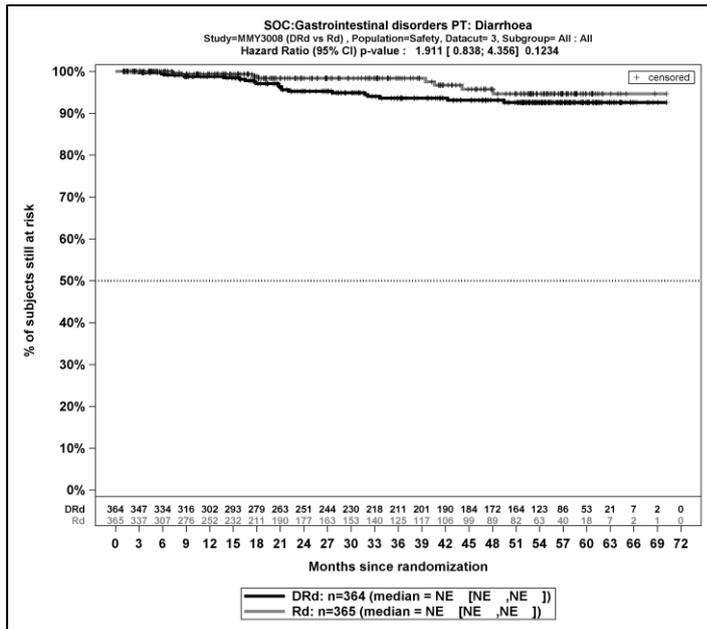
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



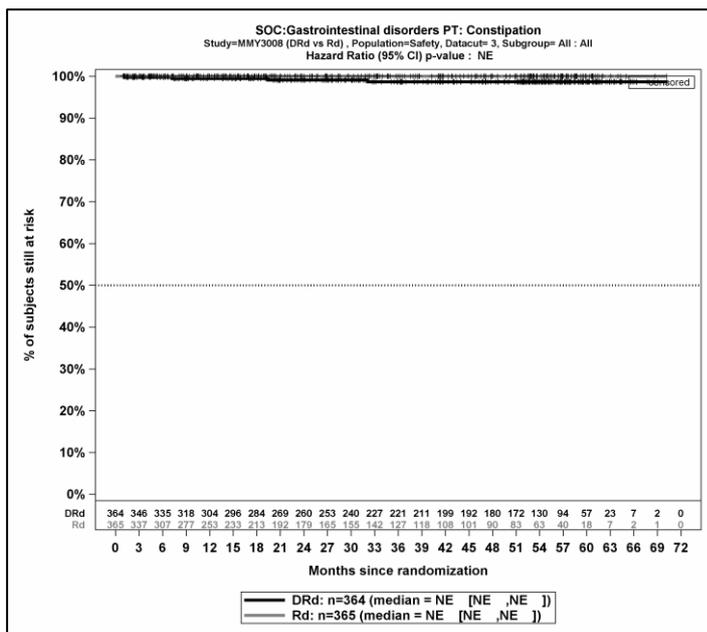
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Fieber, Safety-Population, 3. Datenschnitt



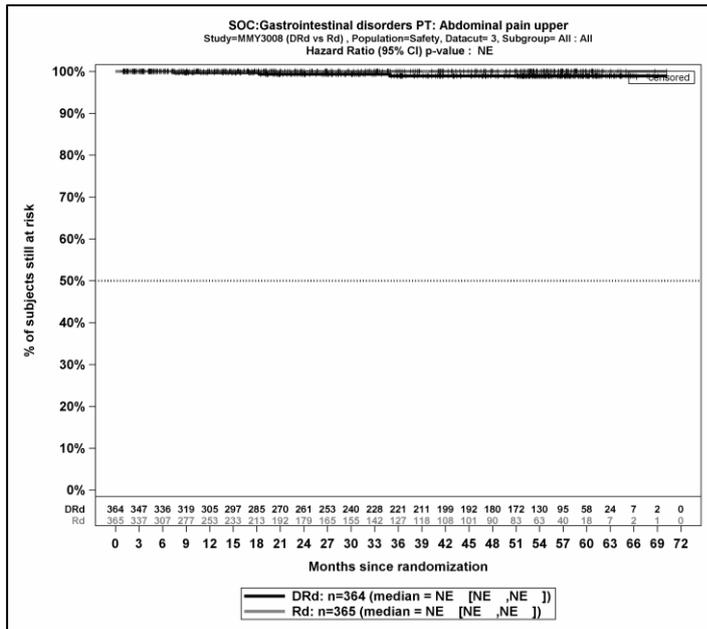
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Physische Dekonditionierung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



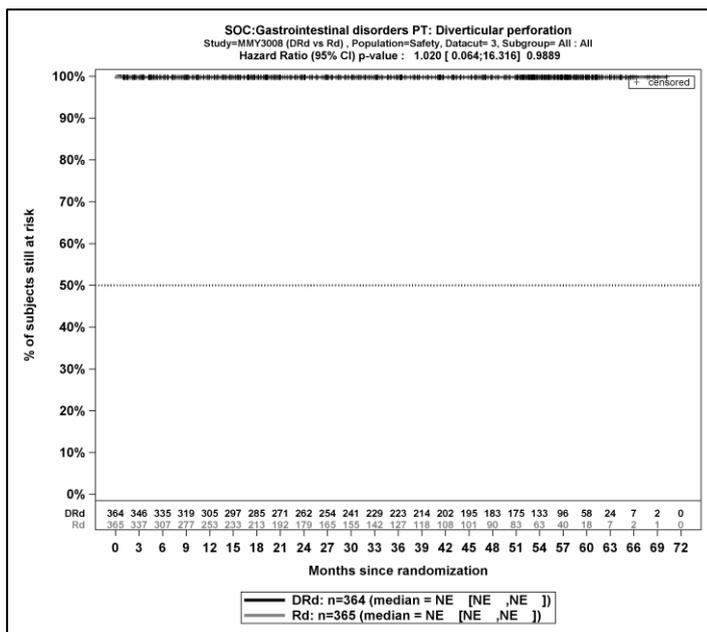
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt



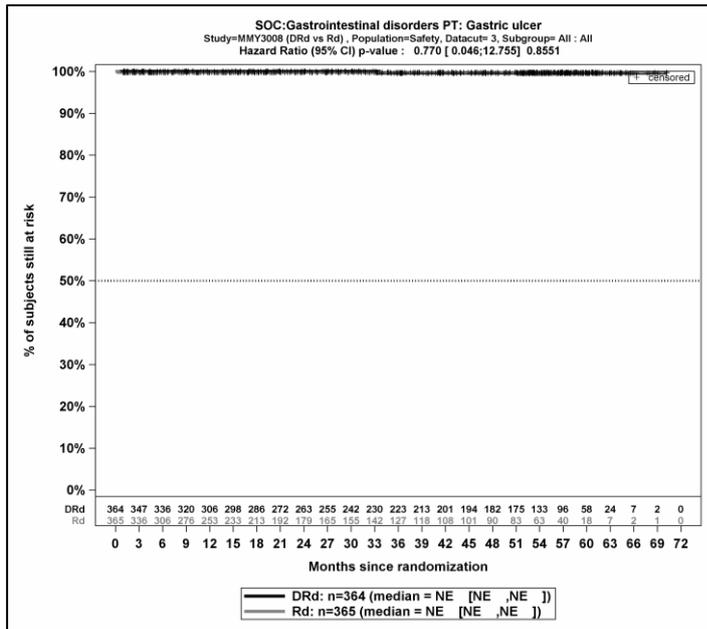
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Obstipation, Safety-Population, 3. Datenschnitt



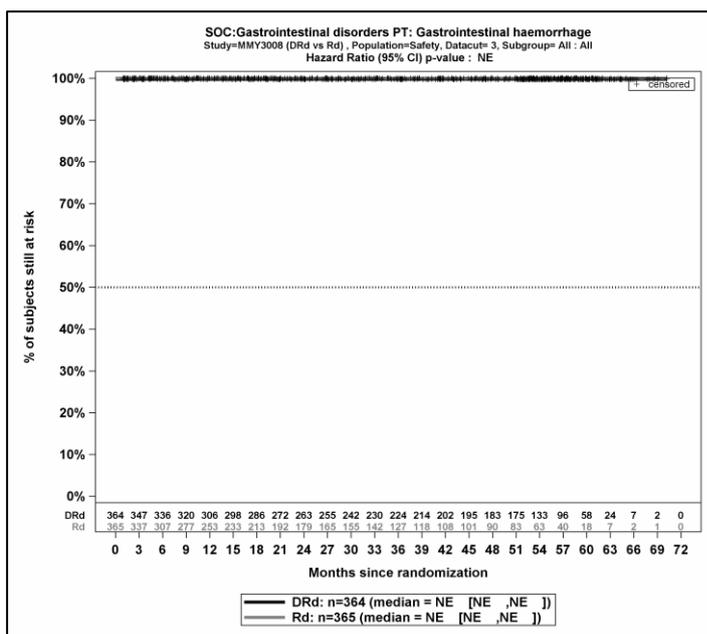
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schmerzen Oberbauch, Safety-Population, 3. Datenschnitt



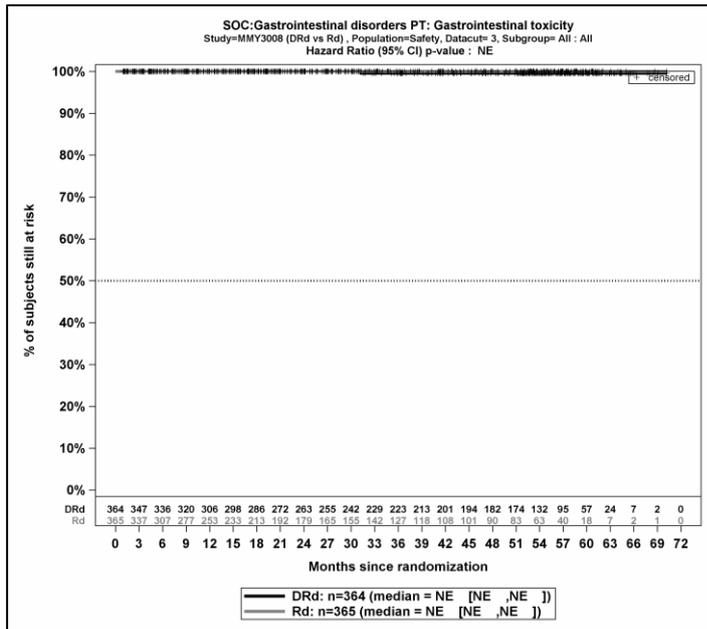
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Divertikelperforation, Safety-Population, 3. Datenschnitt



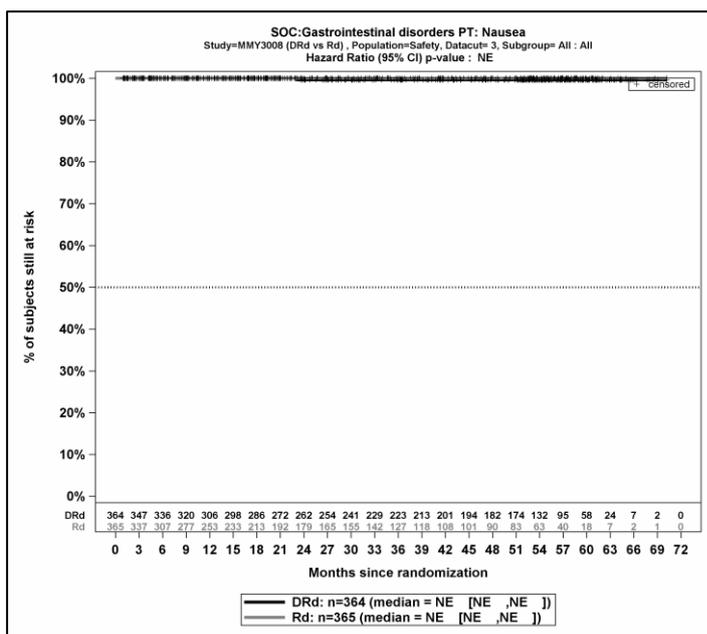
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Magengeschwür, Safety-Population, 3. Datenschnitt



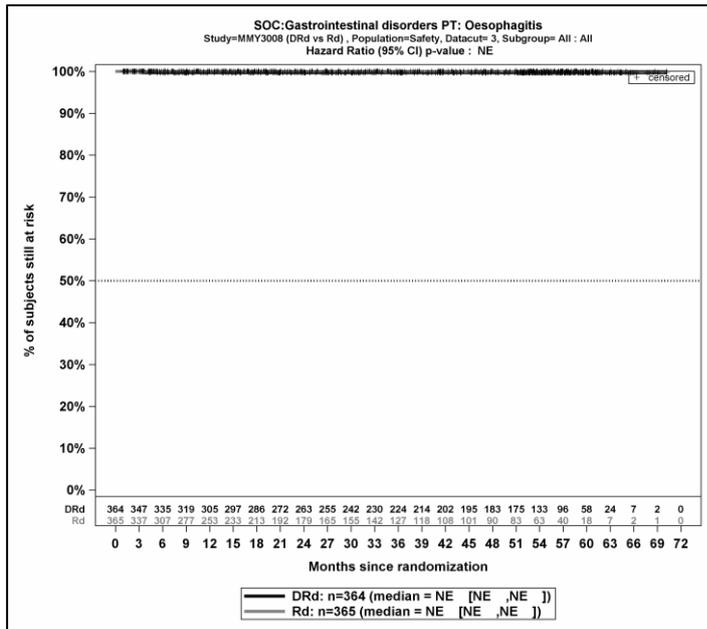
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



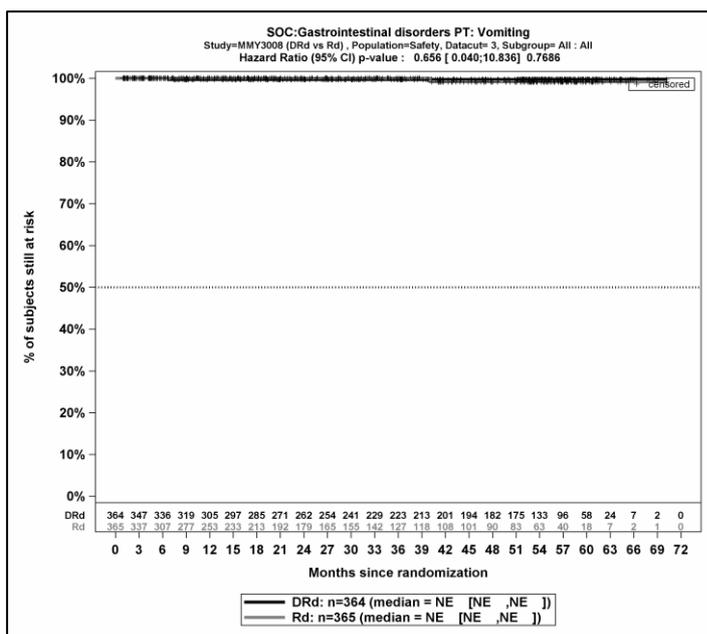
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gastrointestinale Toxizität, Safety-Population, 3. Datenschnitt



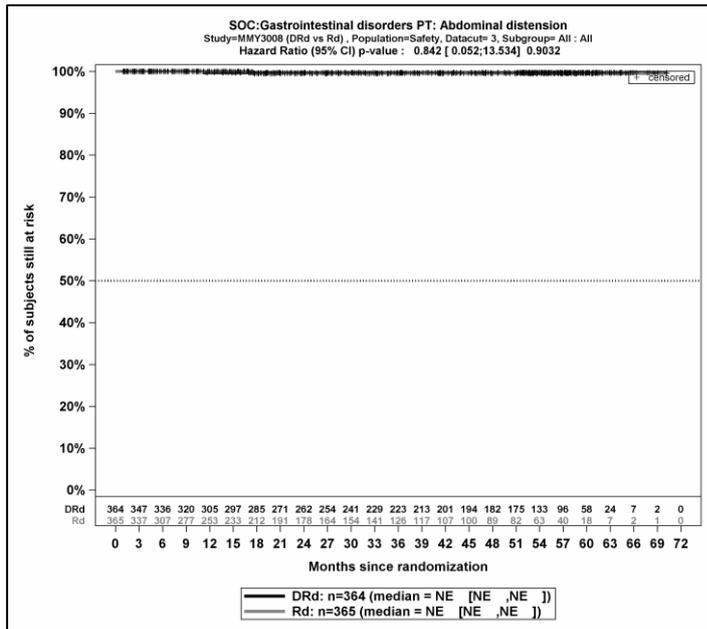
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Übelkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



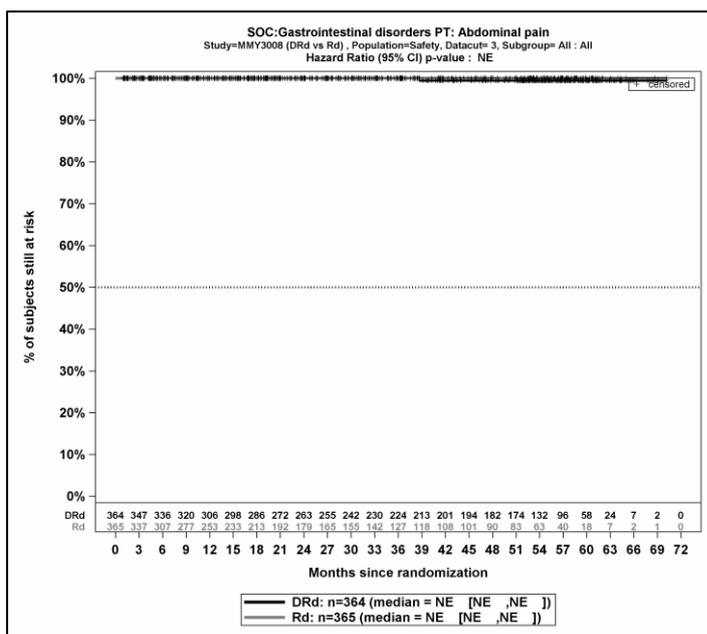
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ösophagitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



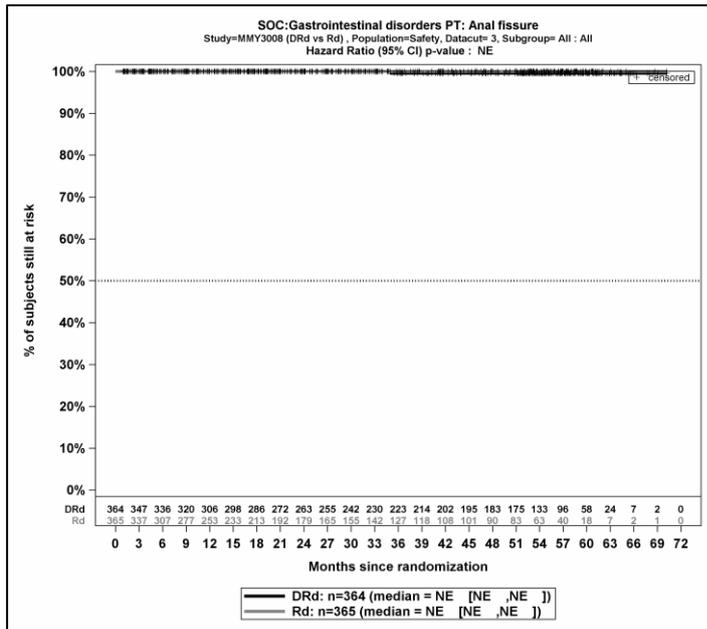
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Erbrechen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



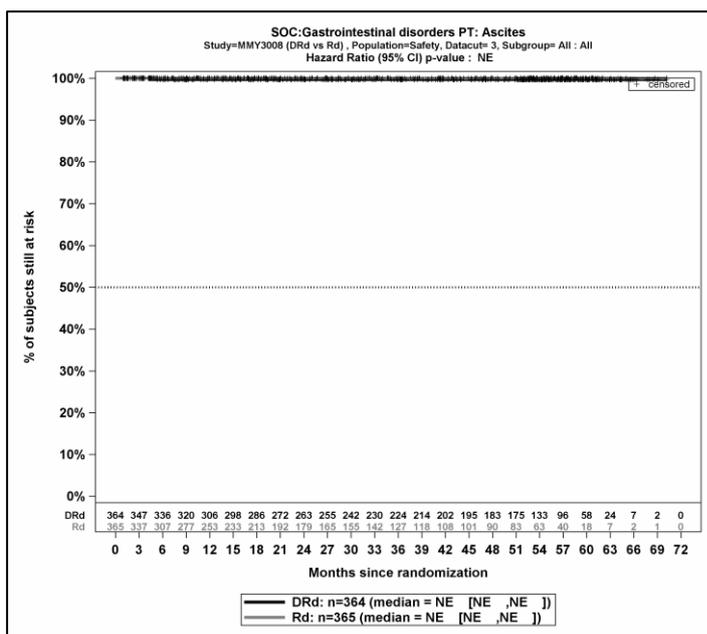
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 3. Datenschnitt



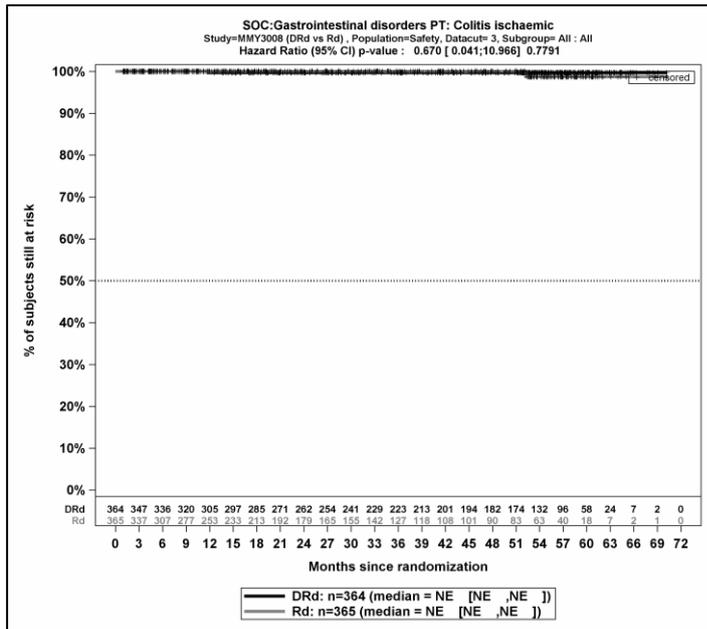
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



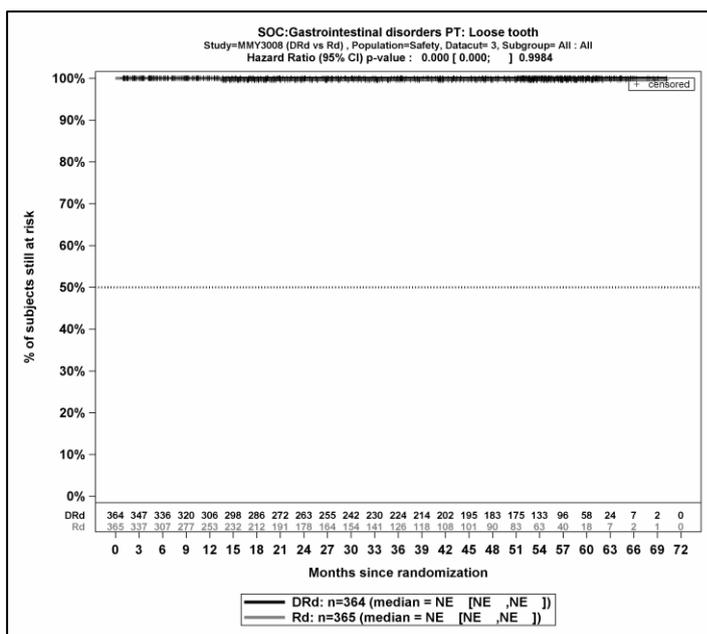
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Analfissur, Safety-Population, 3. Datenschnitt



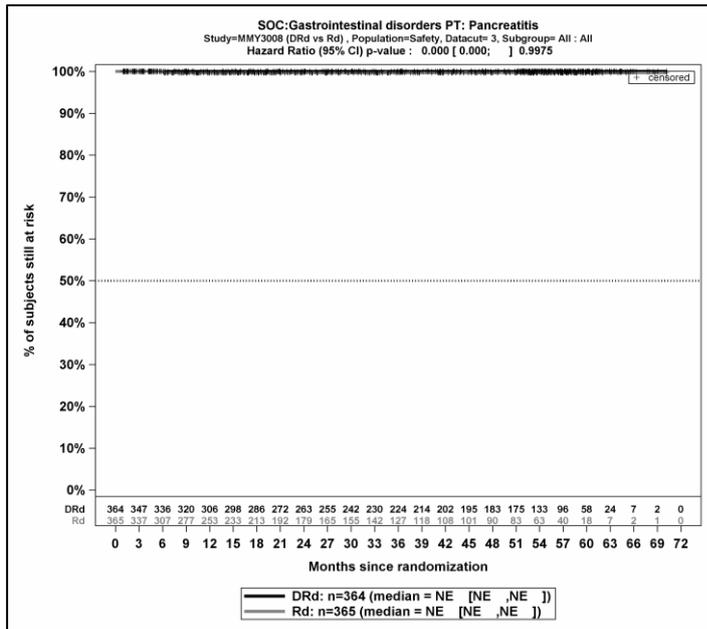
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Aszites, Safety-Population, 3. Datenschnitt



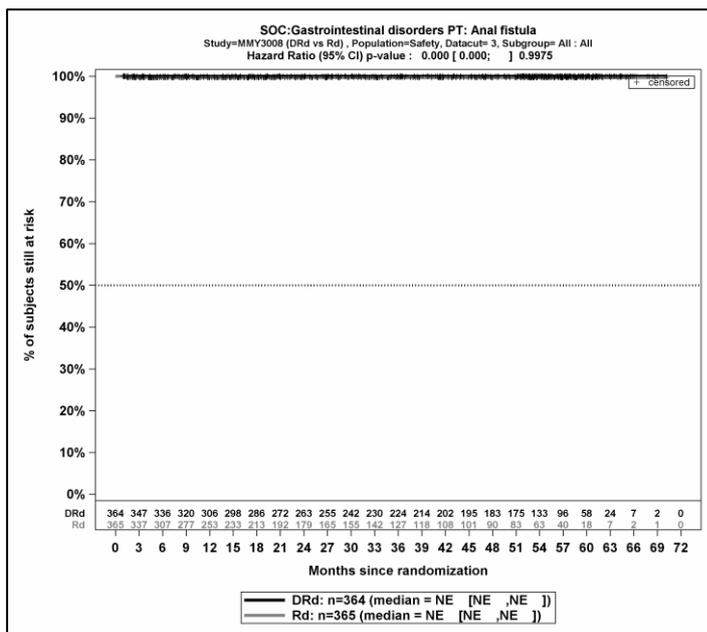
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Kolitis ischämisch, Safety-Population, 3. Datenschnitt



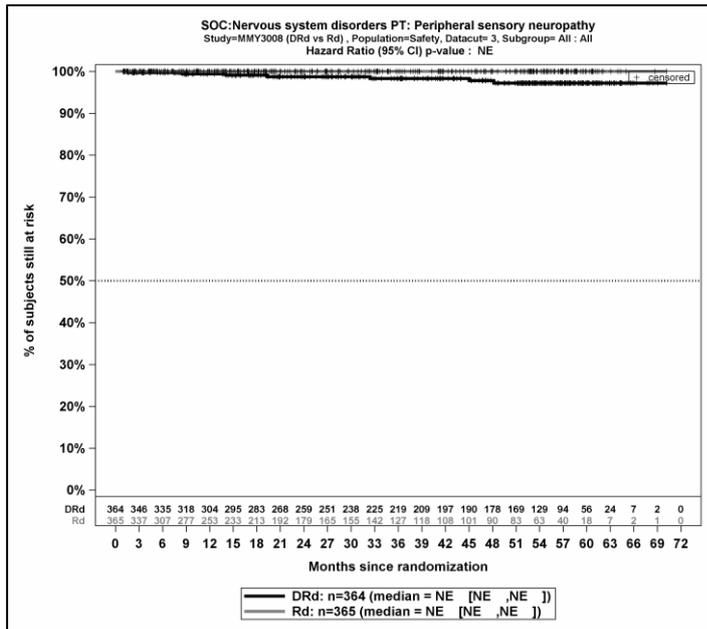
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Loser Zahn, Safety-Population, 3. Datenschnitt



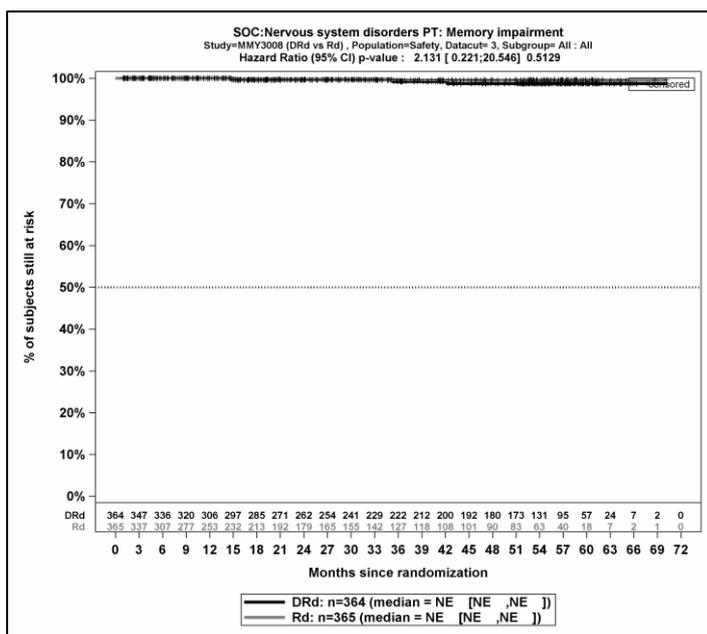
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Pankreatitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



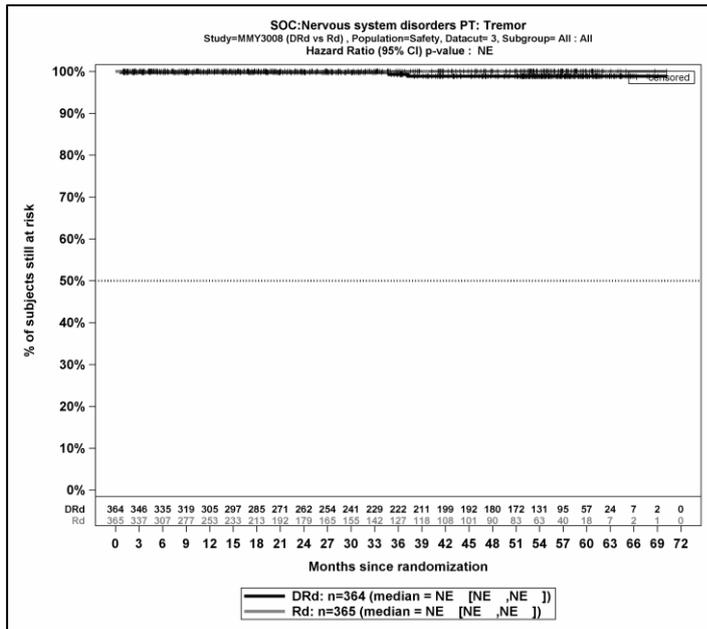
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Analfistel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



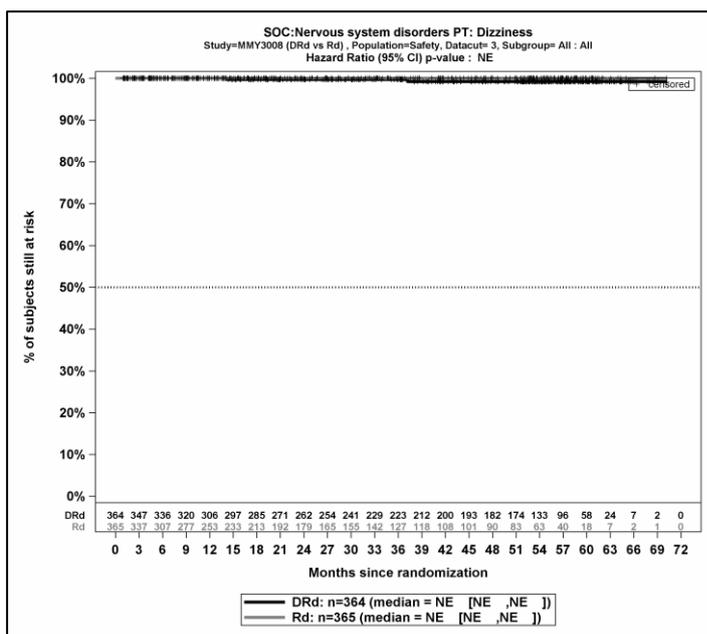
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



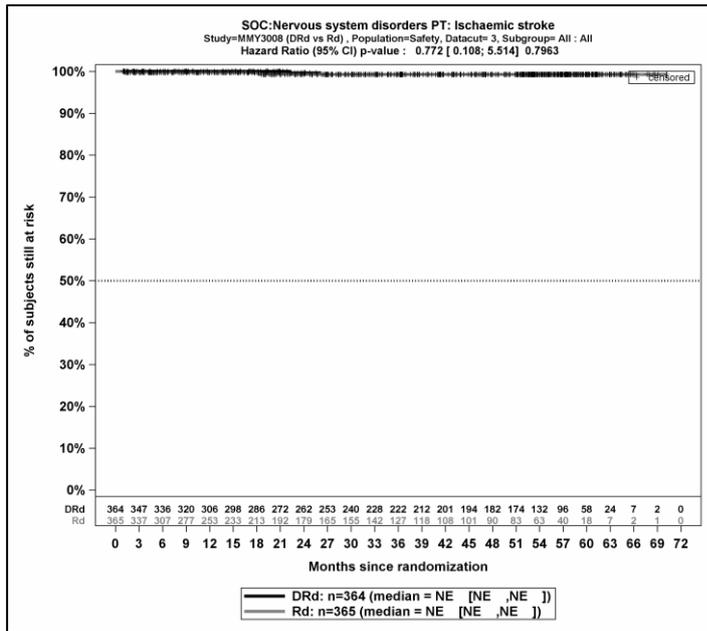
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



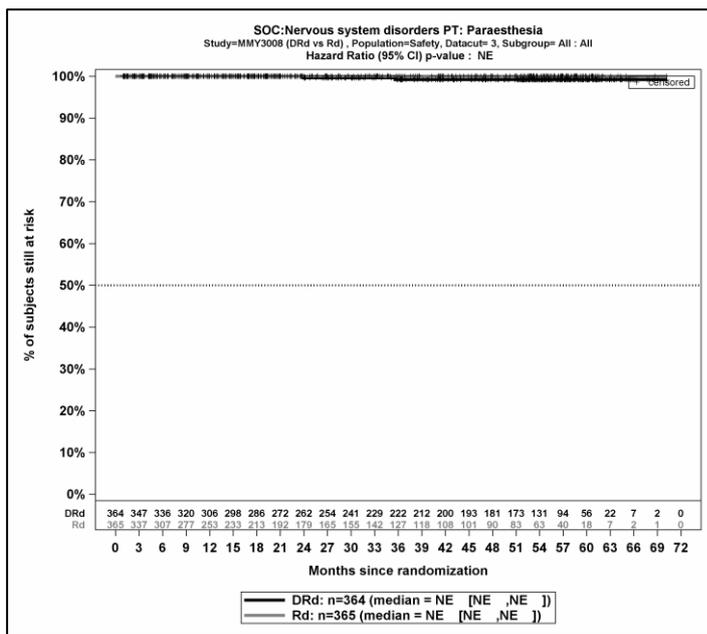
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Tremor, Safety-Population, 3. Datenschnitt



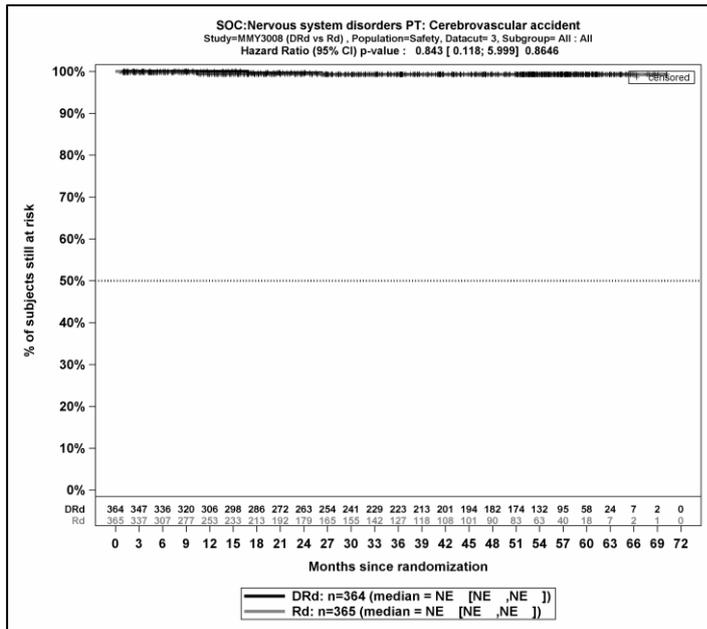
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt



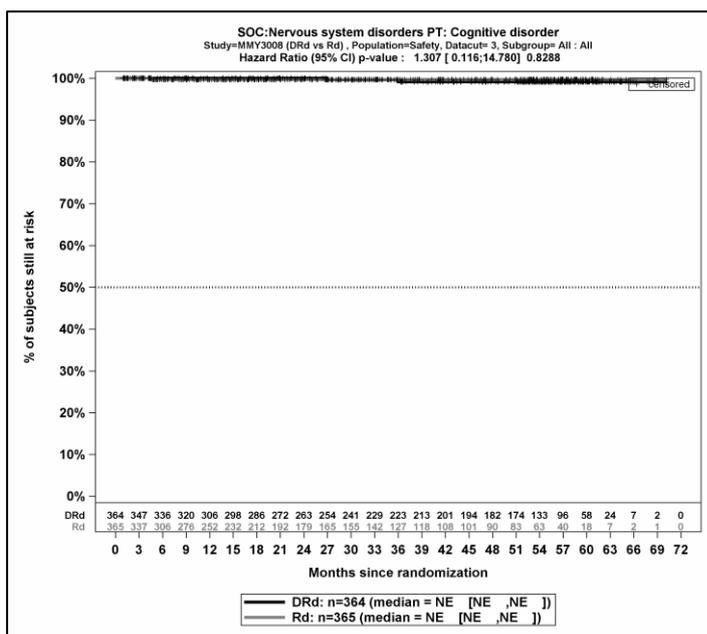
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ischämischer Schlaganfall, Safety-Population, 3. Datenschnitt



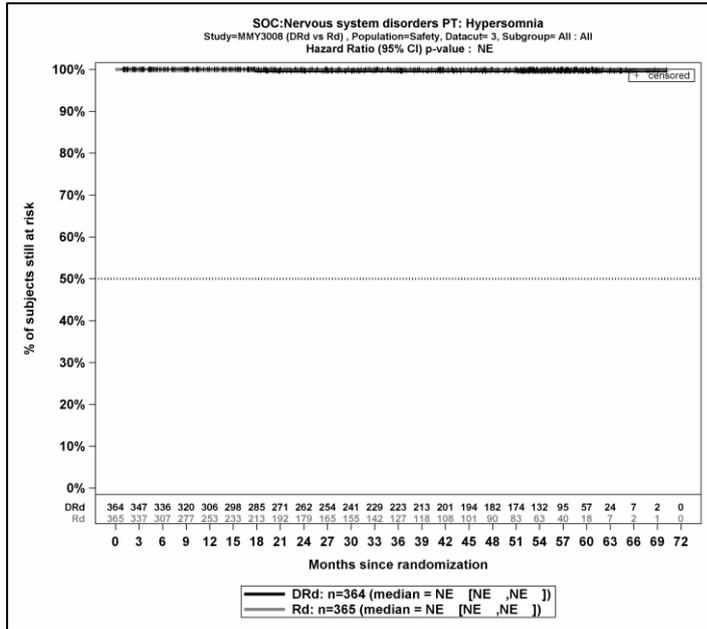
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Parästhesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



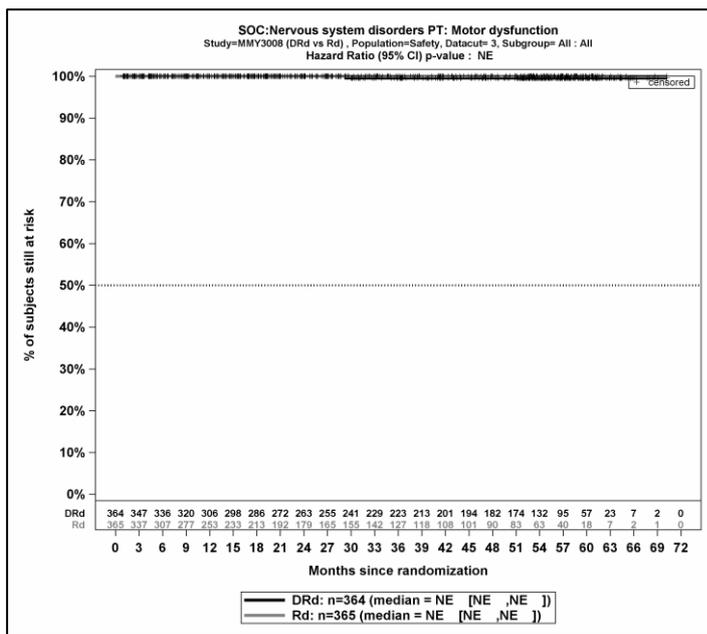
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Apoplektischer Insult, Safety-Population, 3. Datenschnitt



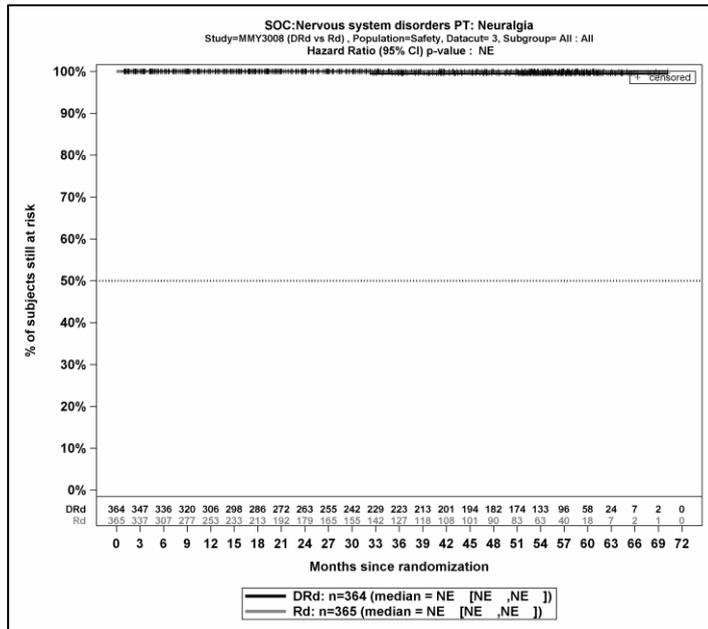
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Kognitive Störung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



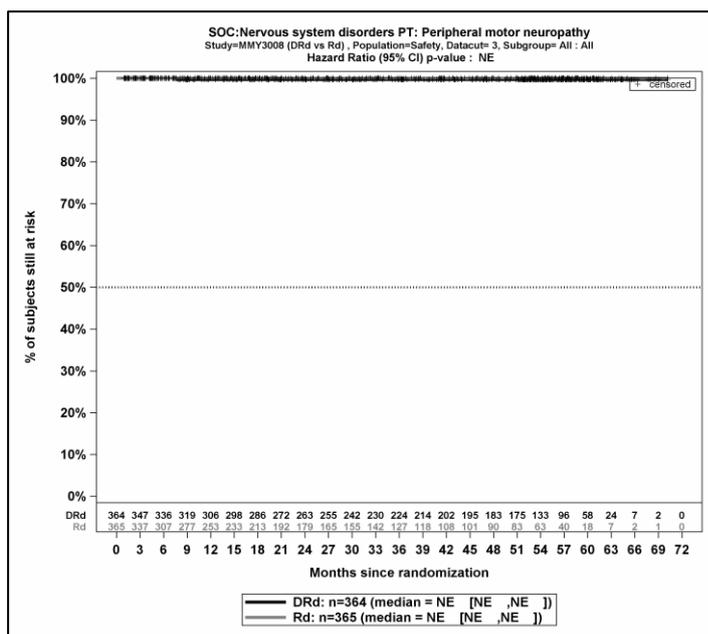
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hypersomnie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



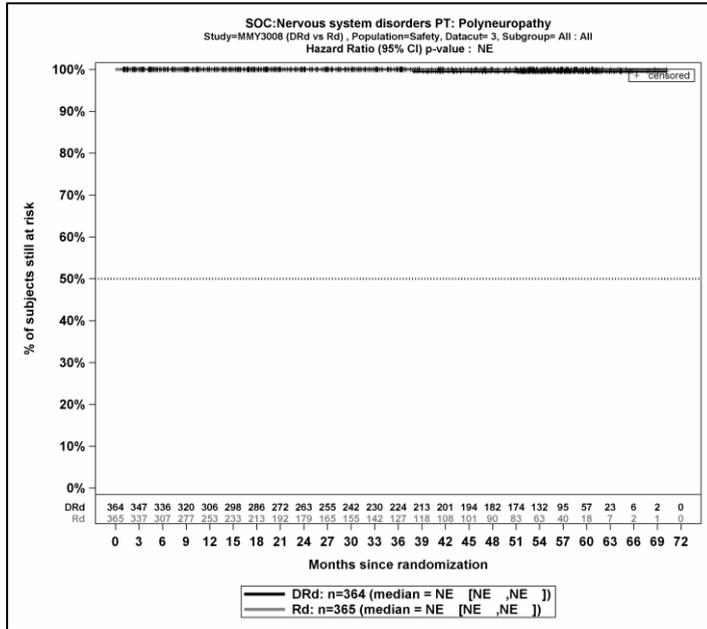
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Motorische Funktionsstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



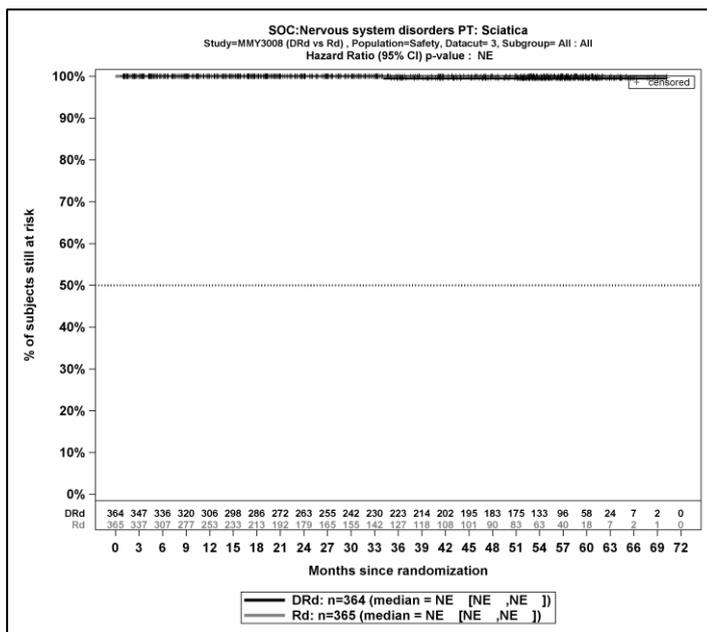
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Neuralgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



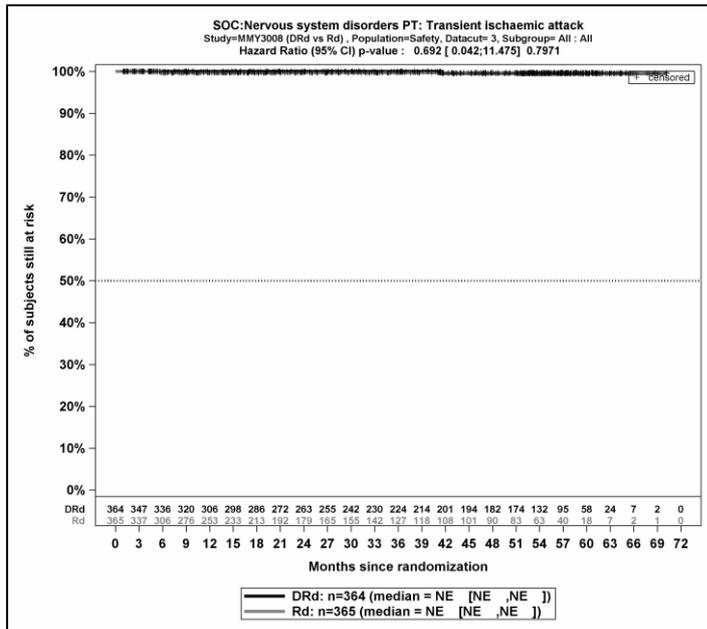
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Periphere motorische Neuropathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



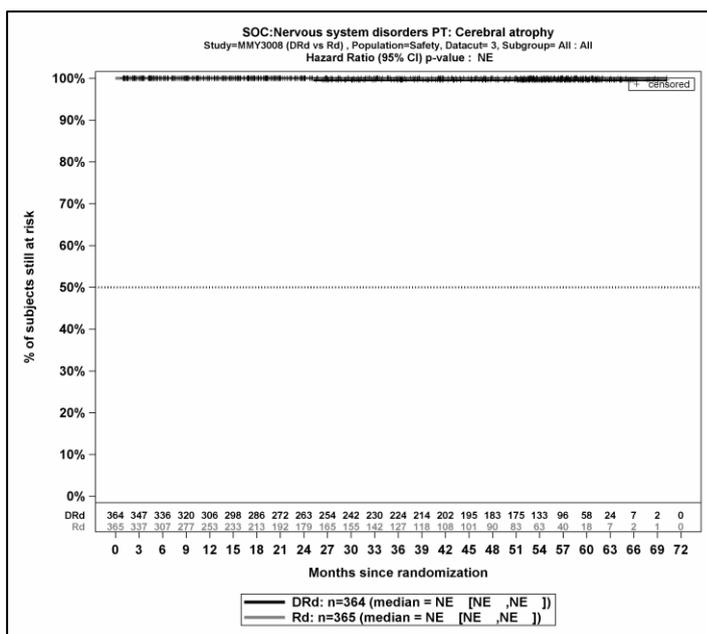
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Polyneuropathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



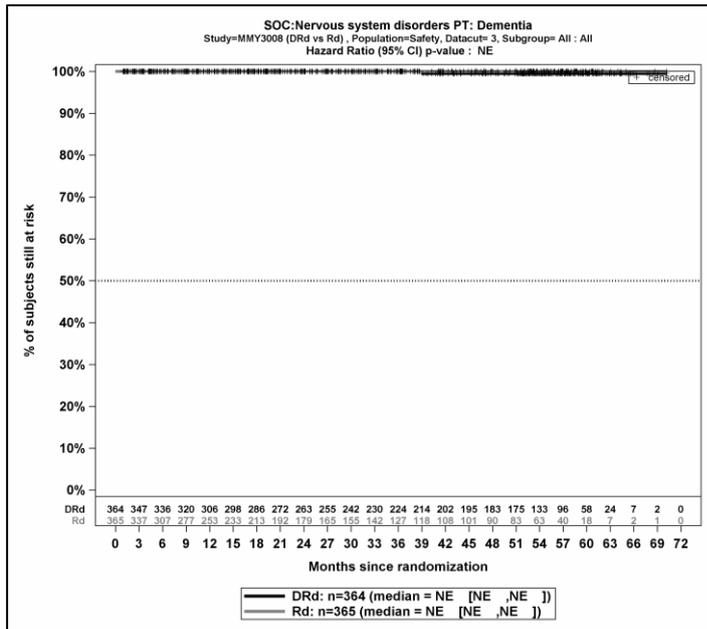
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ischialgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



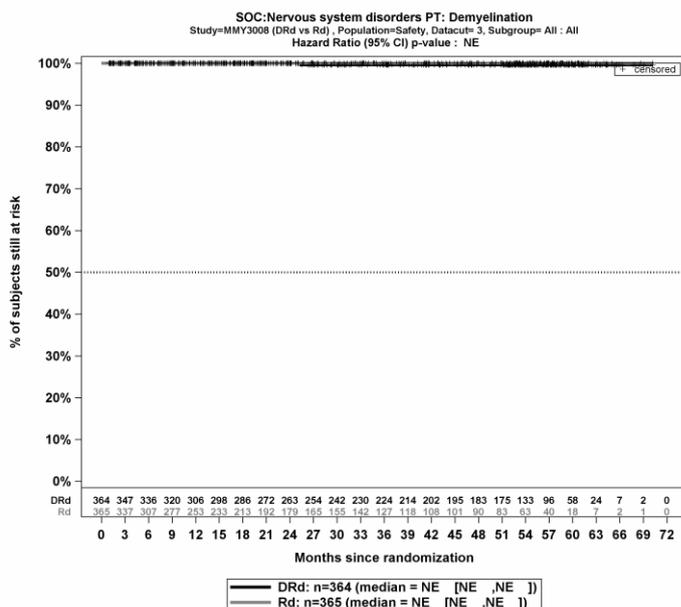
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Transitorische ischämische Attacke, Safety-Population, 3. Datenschnitt



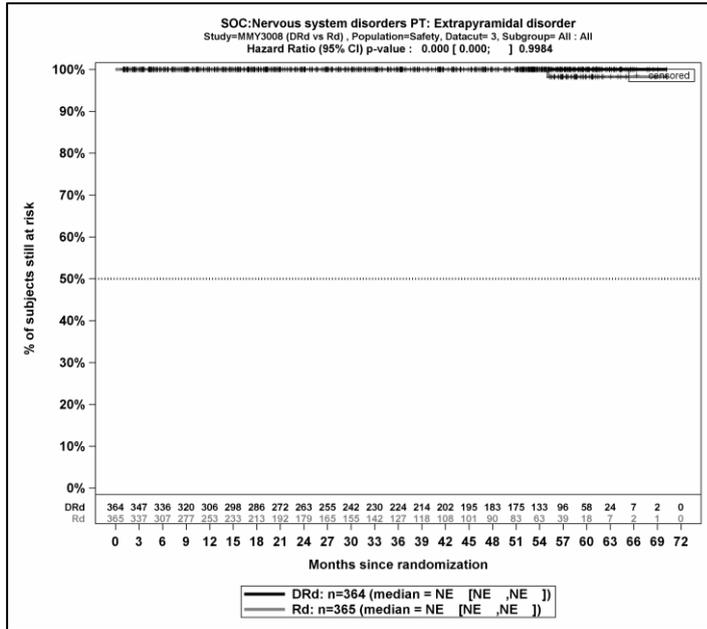
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hirnatrophie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



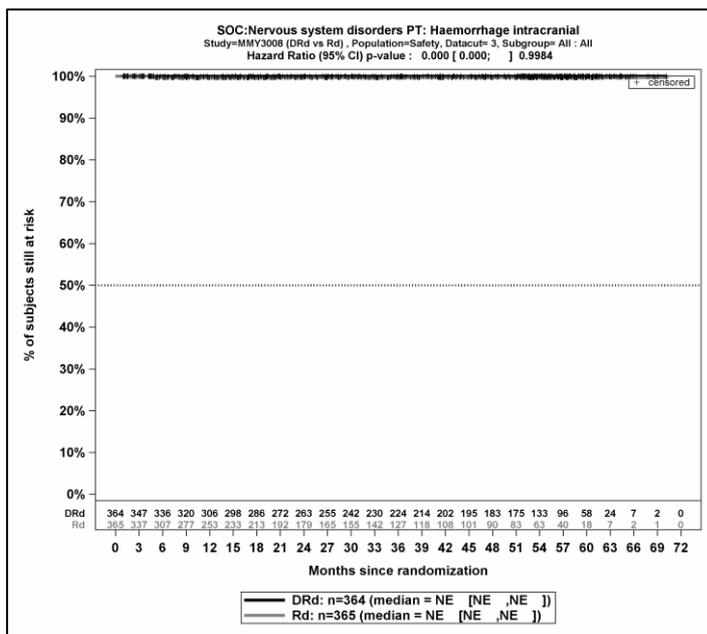
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Demenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



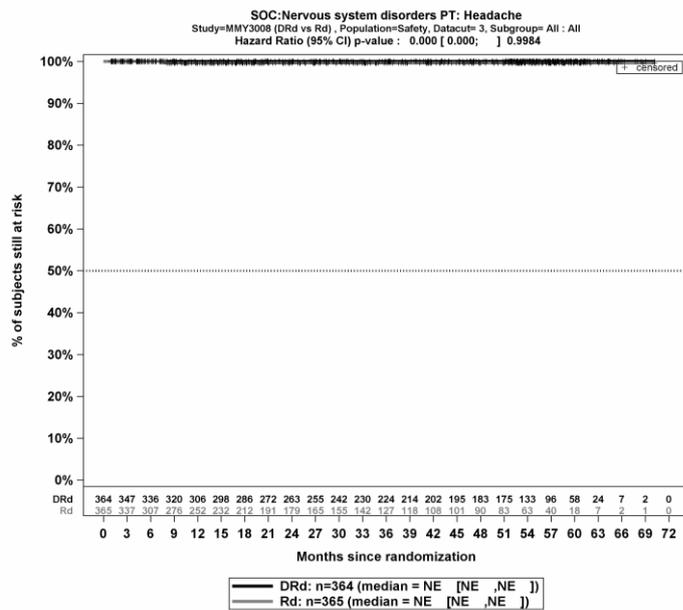
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Entmarkung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



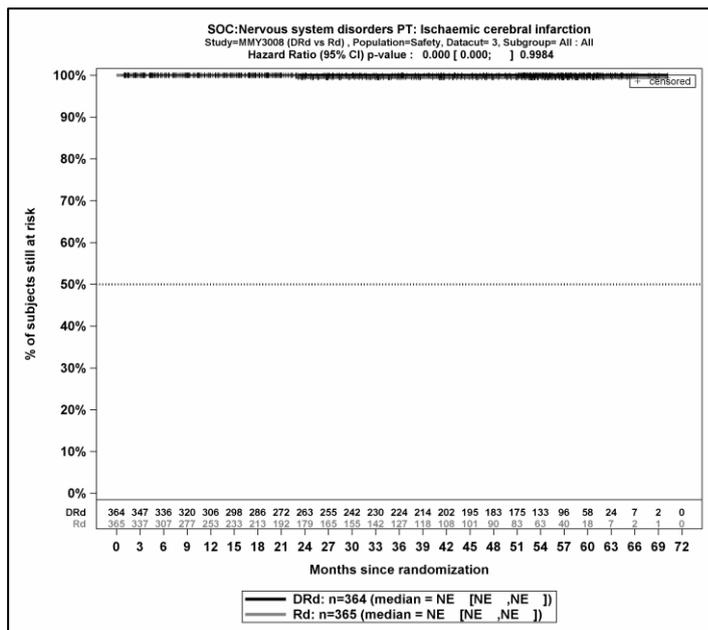
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Extrapyramidale Erkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



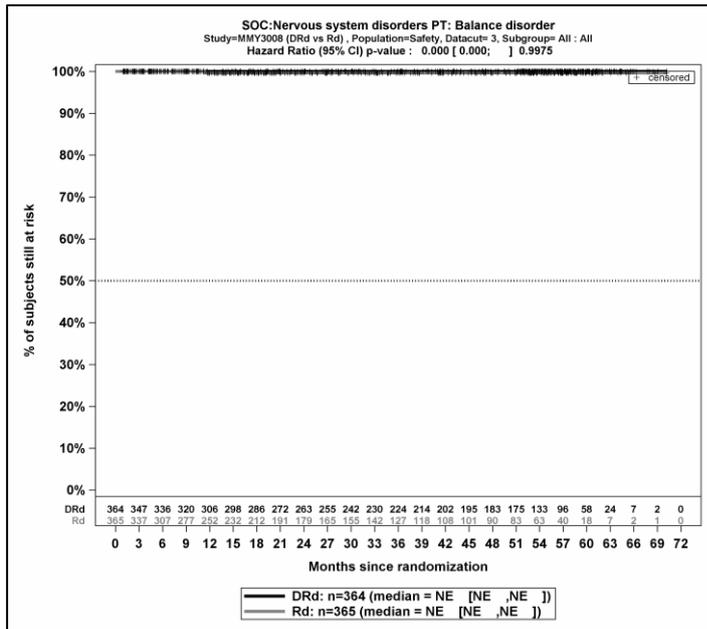
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Intrakranielle Blutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



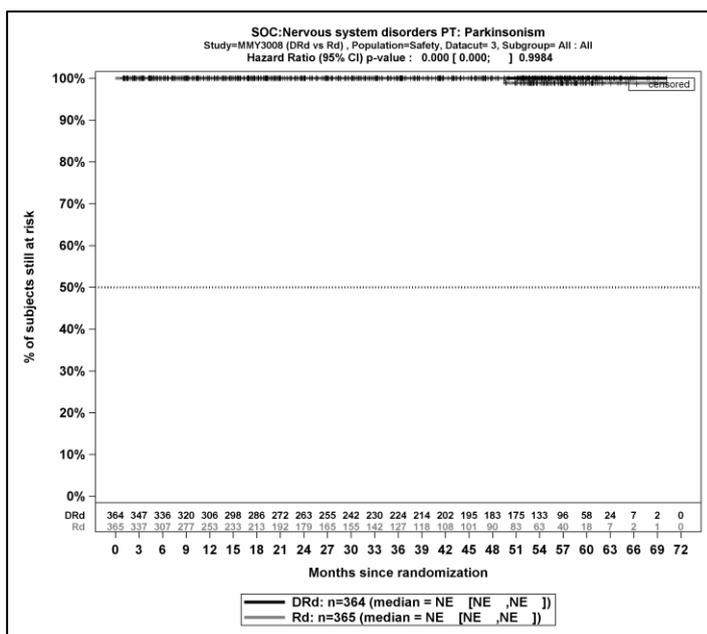
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



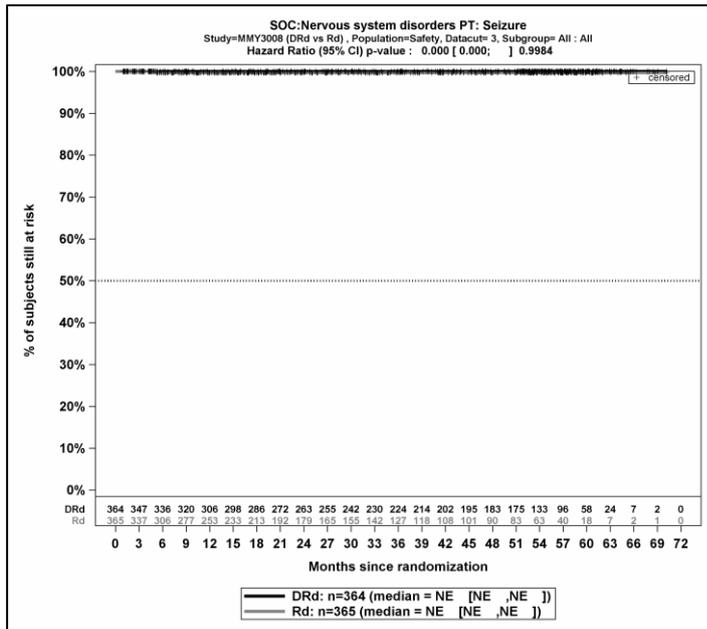
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ischämischer Zerebralinfarkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



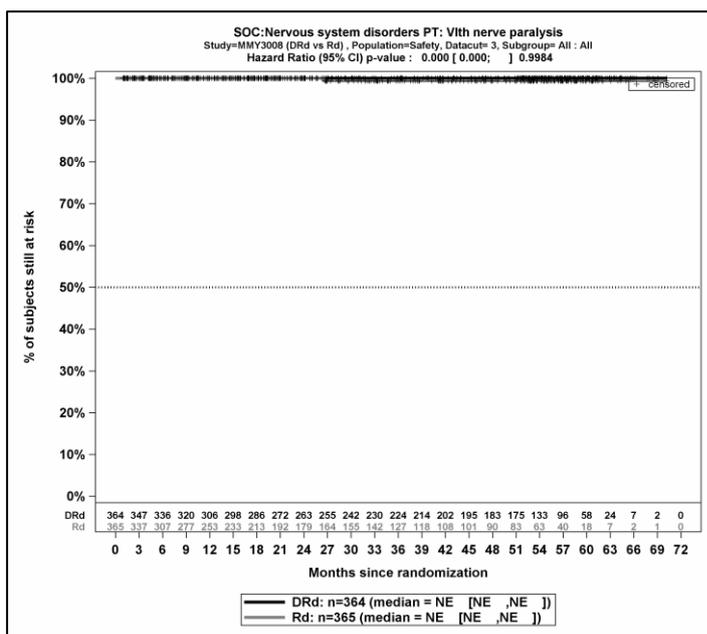
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gleichgewichtsstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



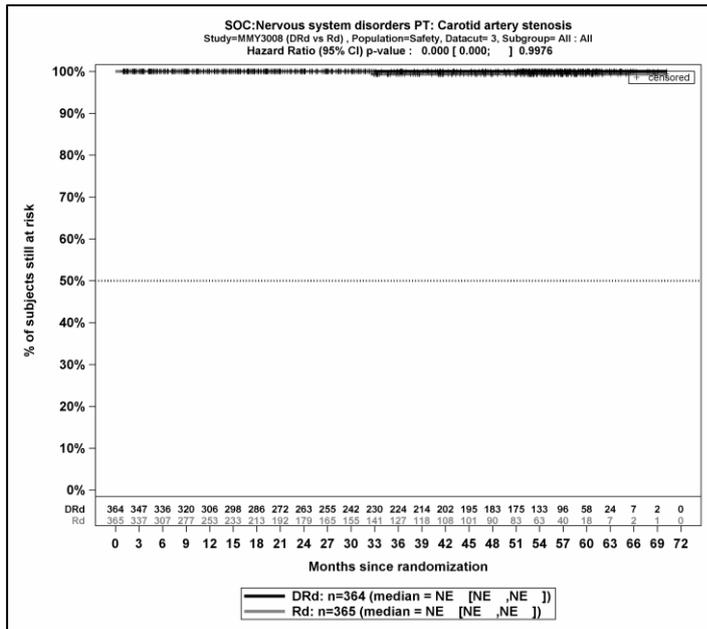
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Parkinsonismus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



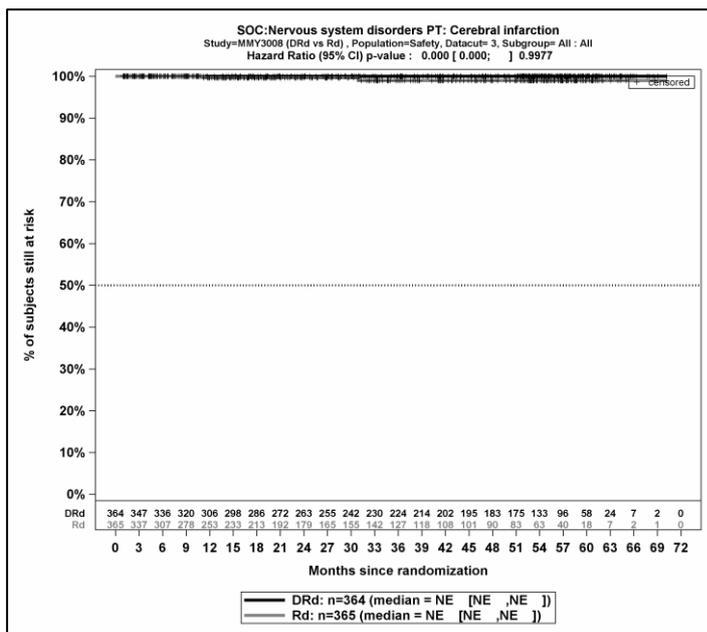
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Krampfanfall, Safety-Population, 3. Datenschnitt



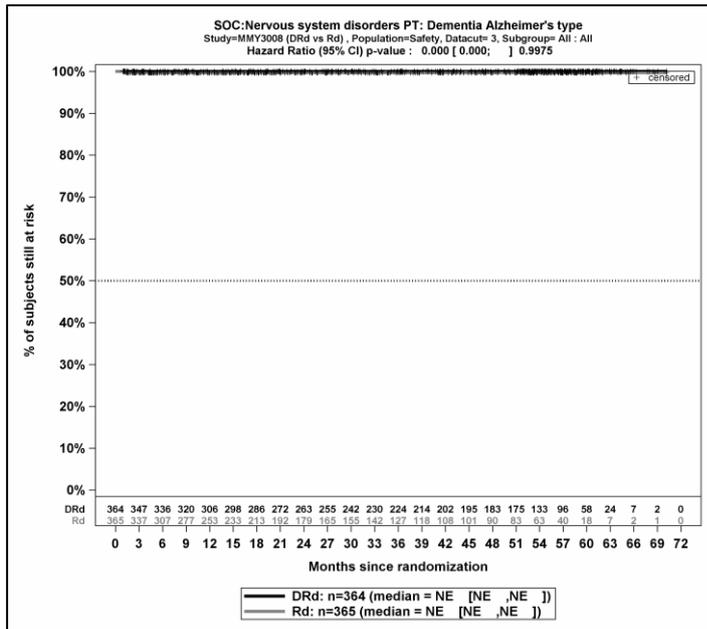
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Lähmung des VI. Hirnnervs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



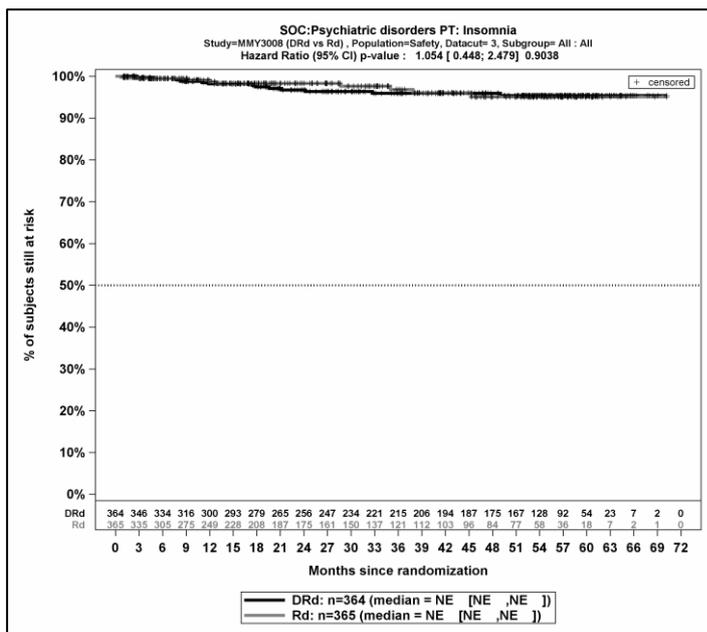
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Stenose der Arteria carotis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



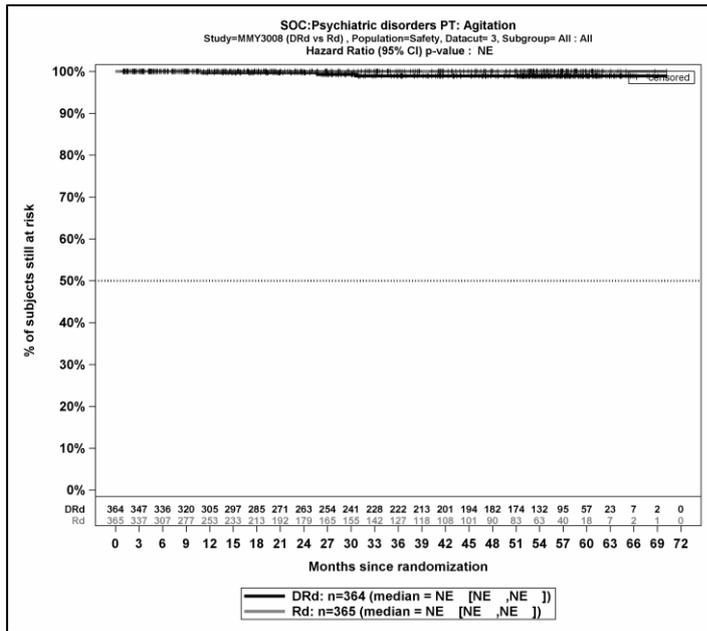
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hirninfarkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



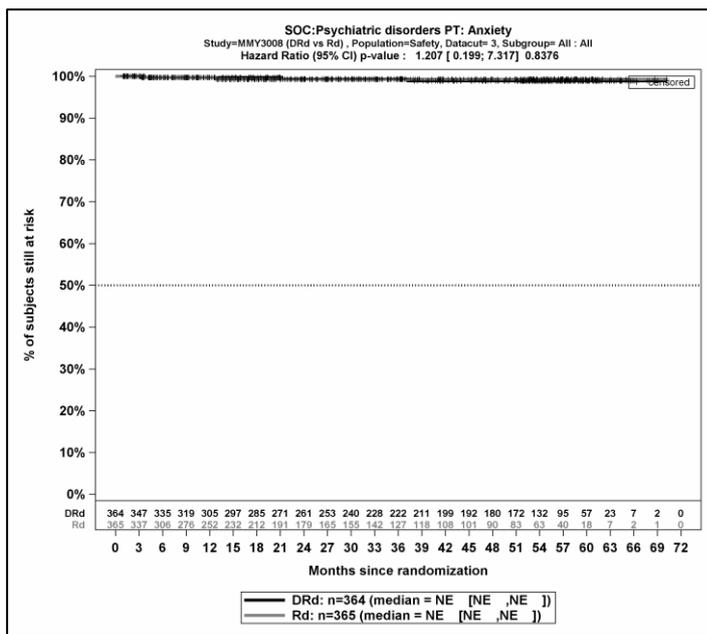
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Demenz vom Alzheimerstyp, Safety-Population, 3. Datenschnitt



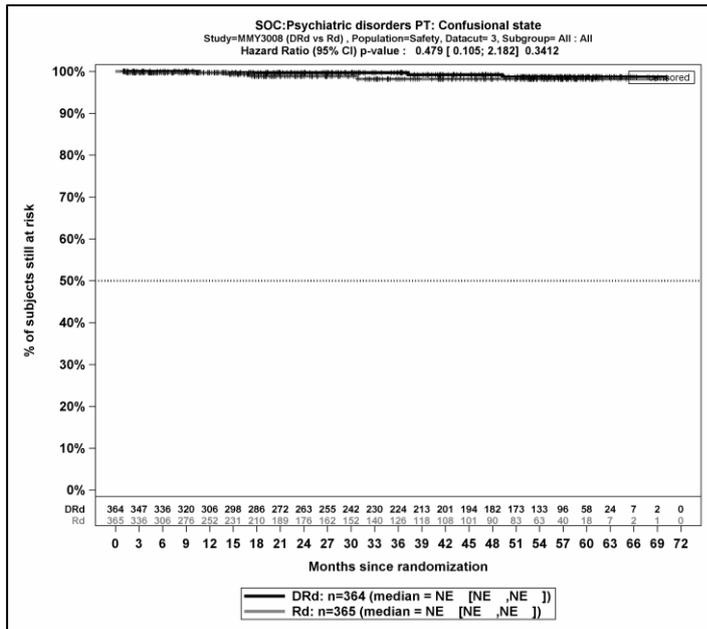
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



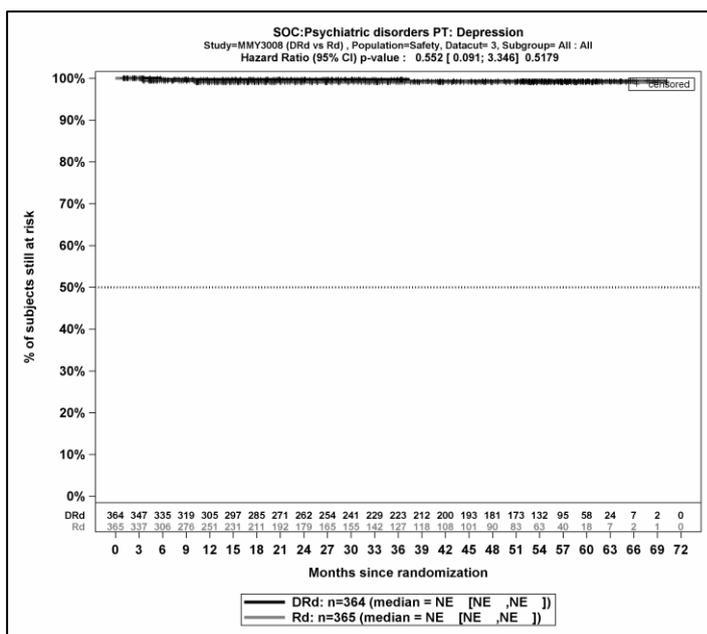
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Agitiertheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



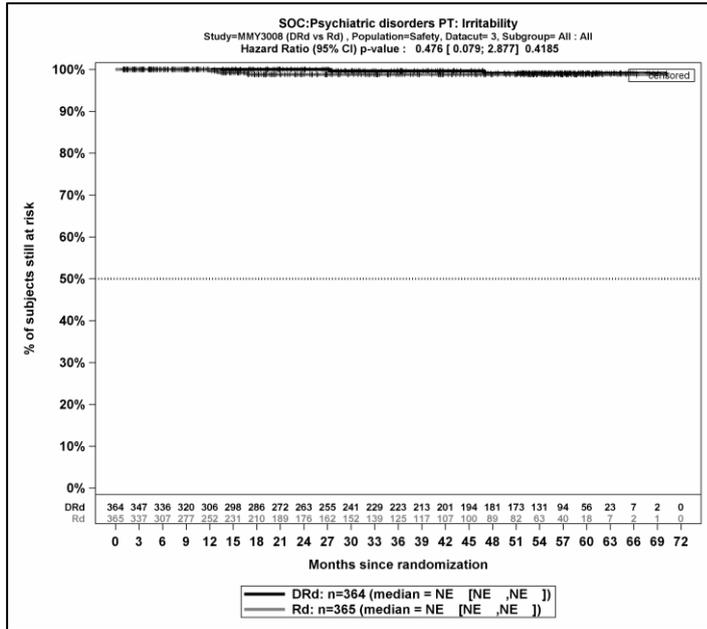
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Angst, Safety-Population, 3. Datenschnitt



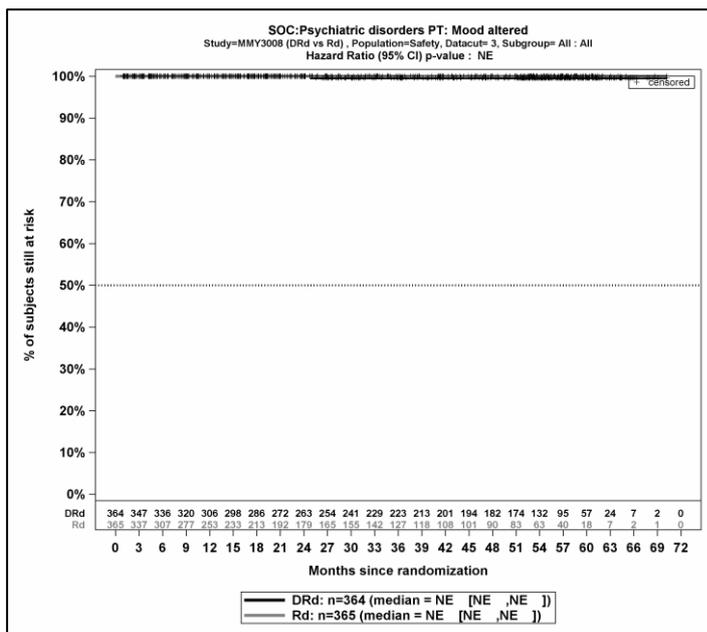
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



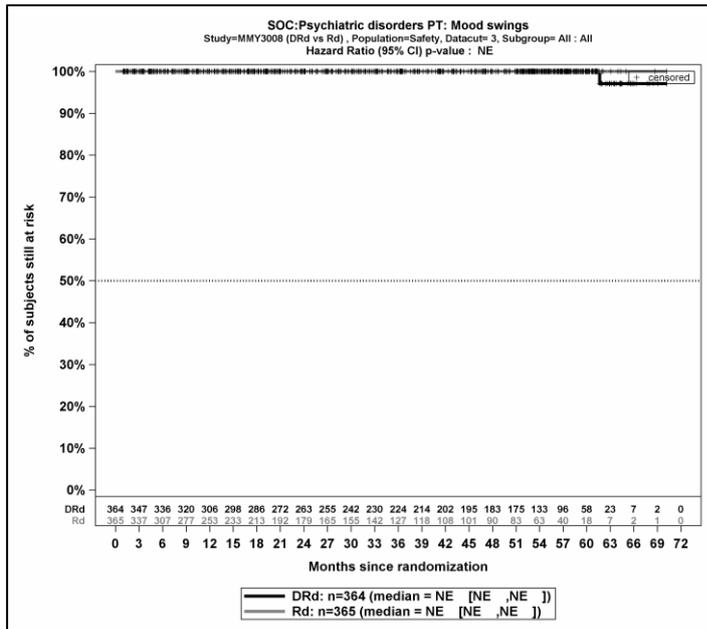
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Depression, Safety-Population, 3. Datenschnitt



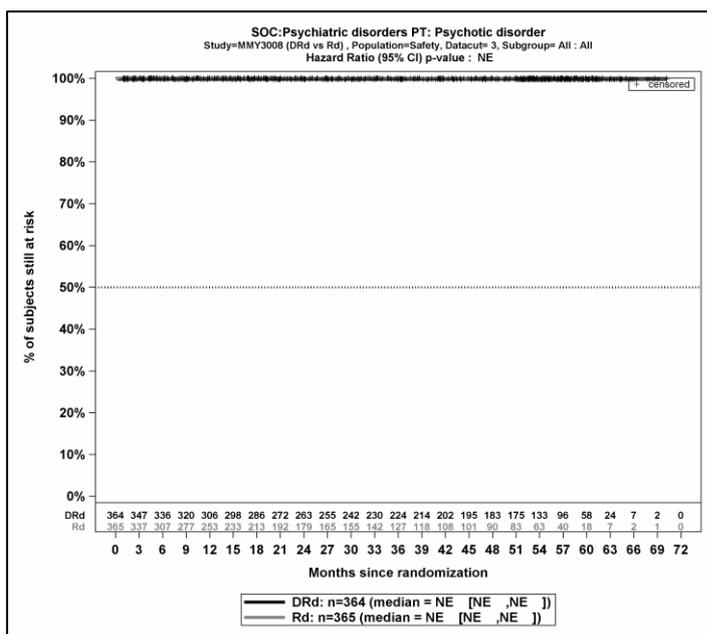
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Reizbarkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



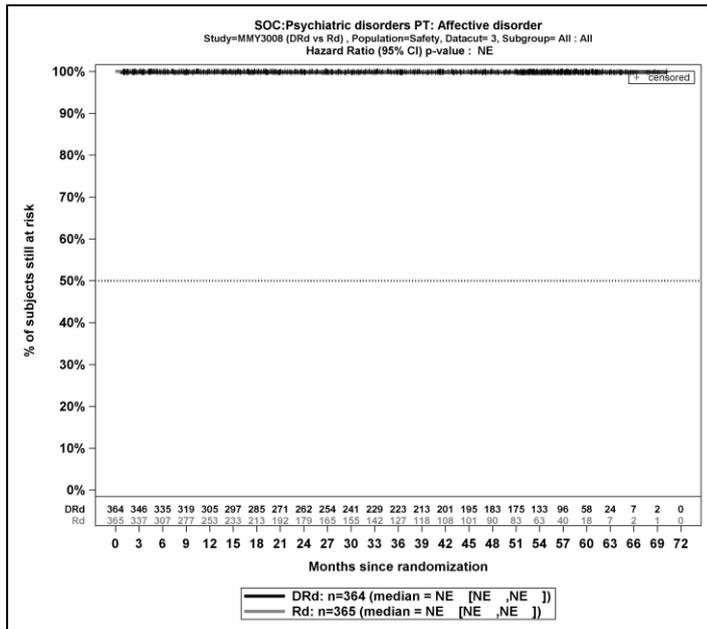
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Stimmungsänderung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



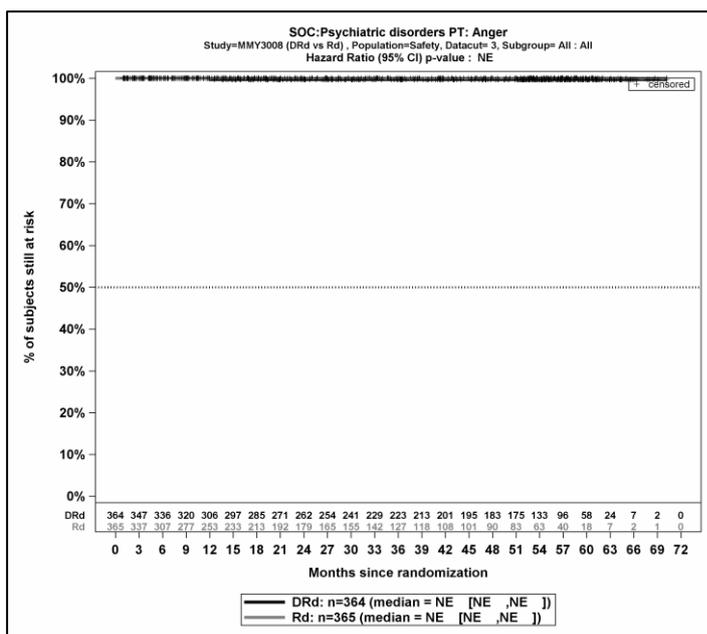
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Stimmungsschwankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



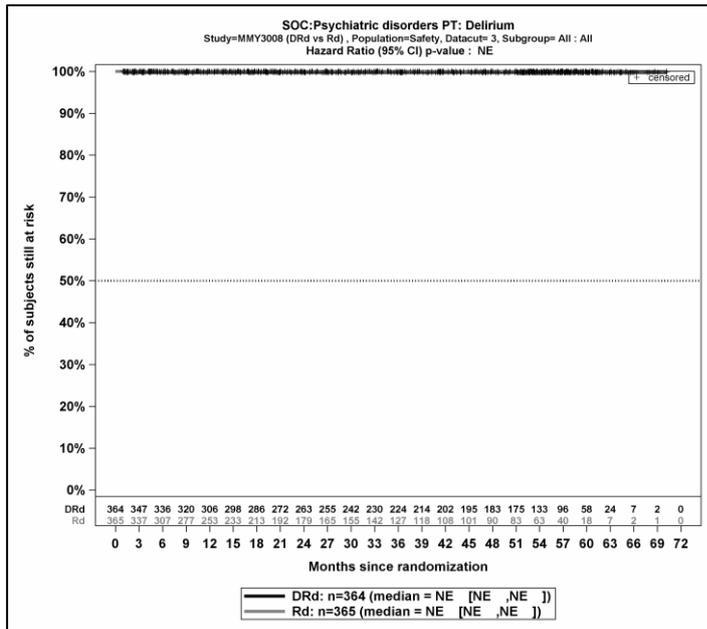
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Psychose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



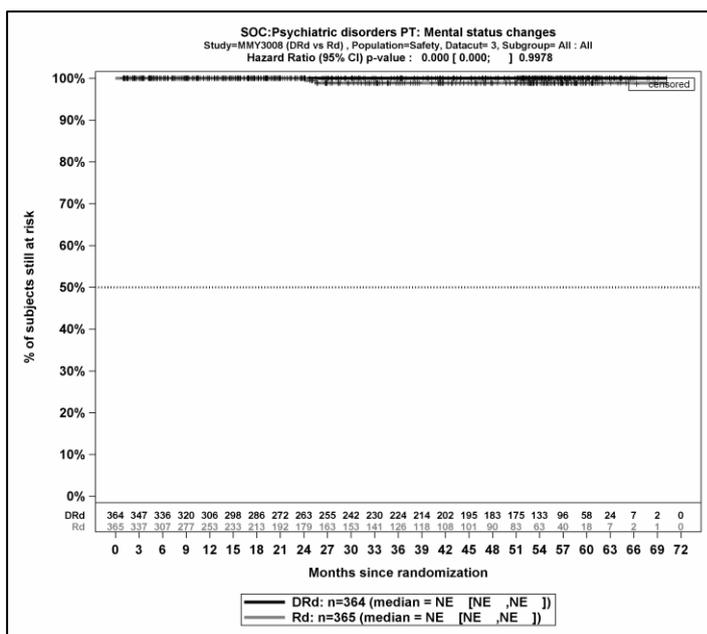
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Affekterkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



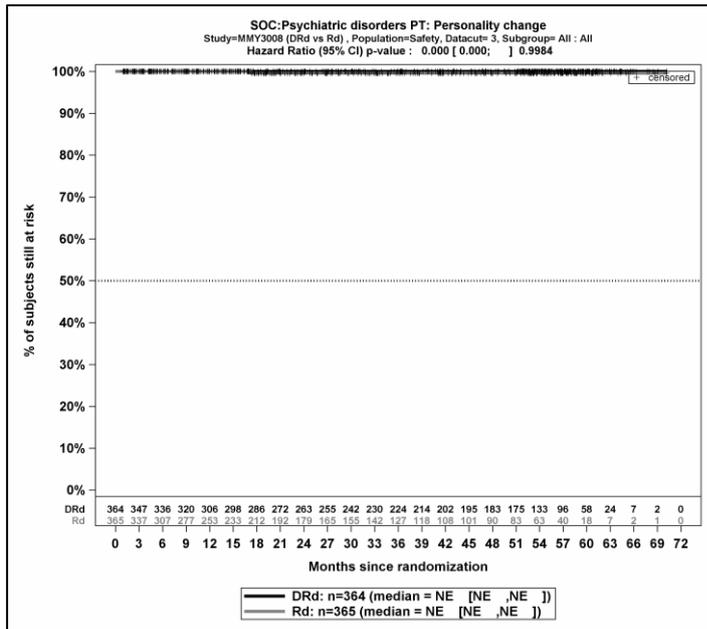
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ärger, Safety-Population, 3. Datenschnitt



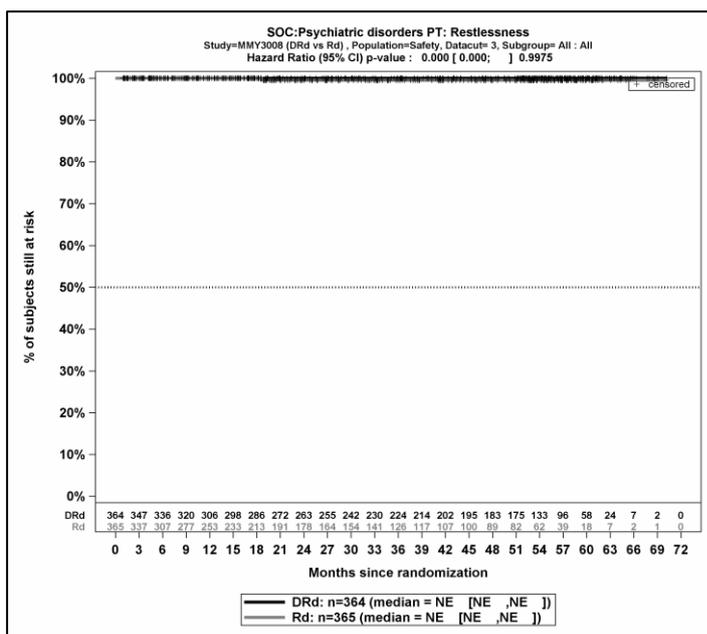
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Delirium, Safety-Population, 3. Datenschnitt



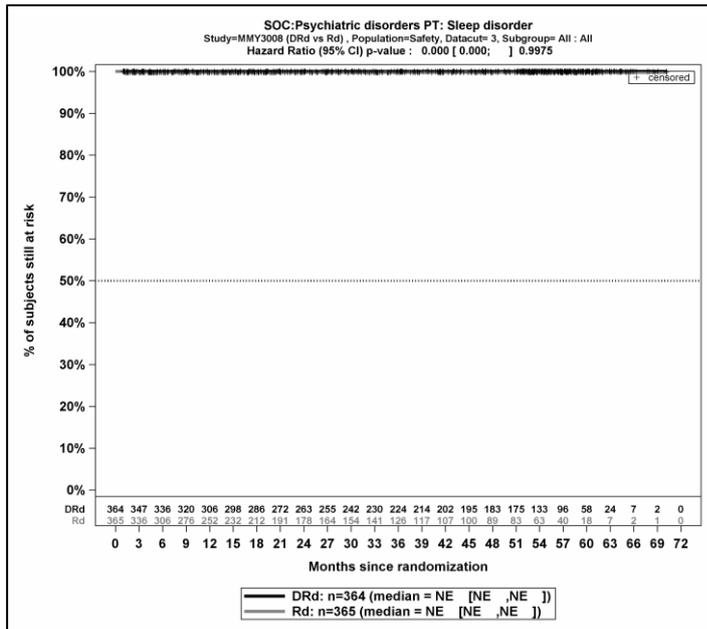
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gemütszustand verändert, Safety-Population, 3. Datenschnitt



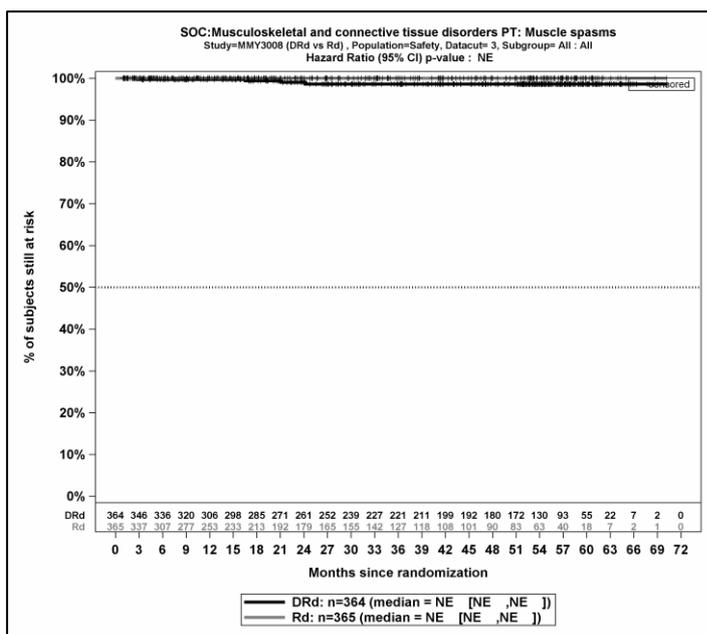
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Persönlichkeitsveränderung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



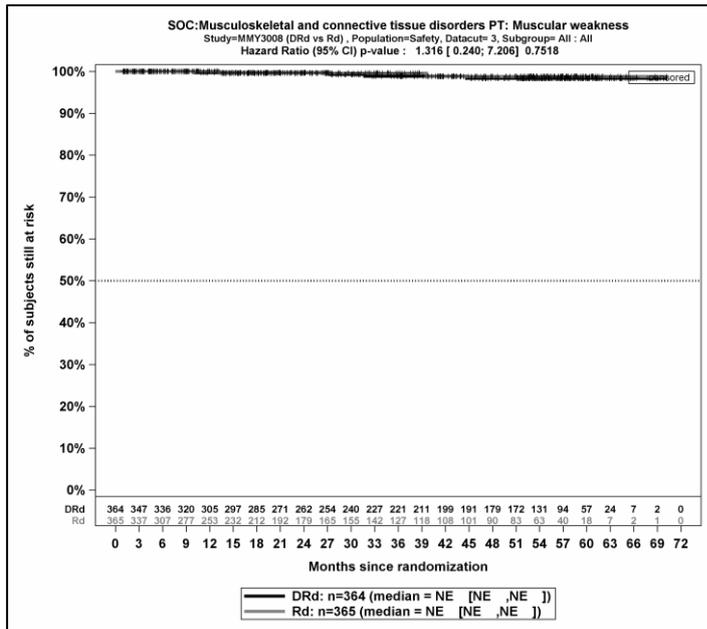
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Unruhe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



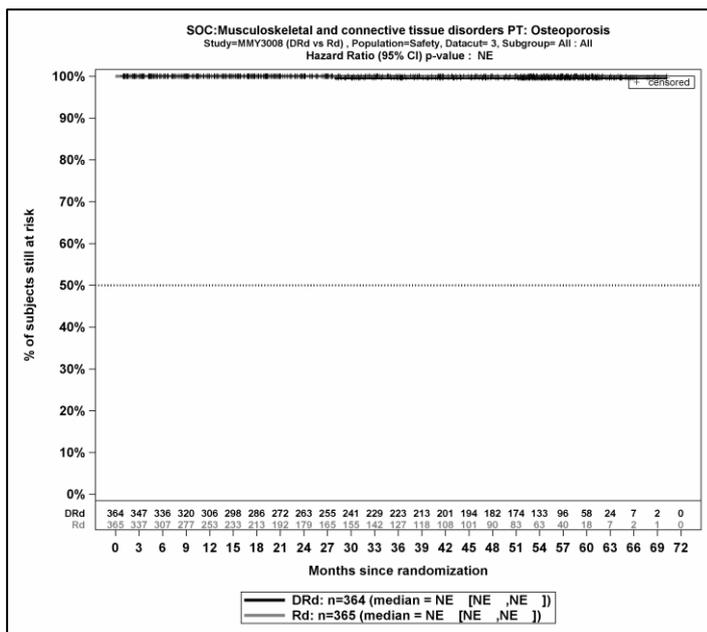
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schlafstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



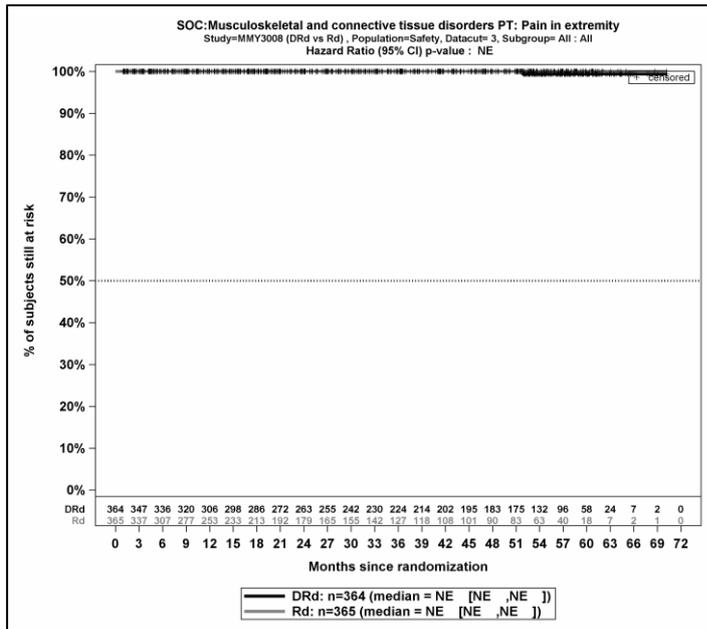
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



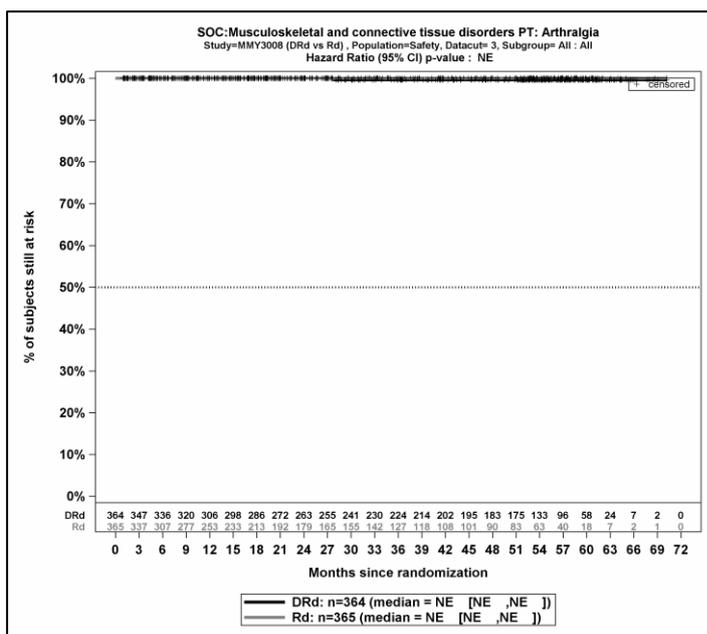
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 3. Datenschnitt



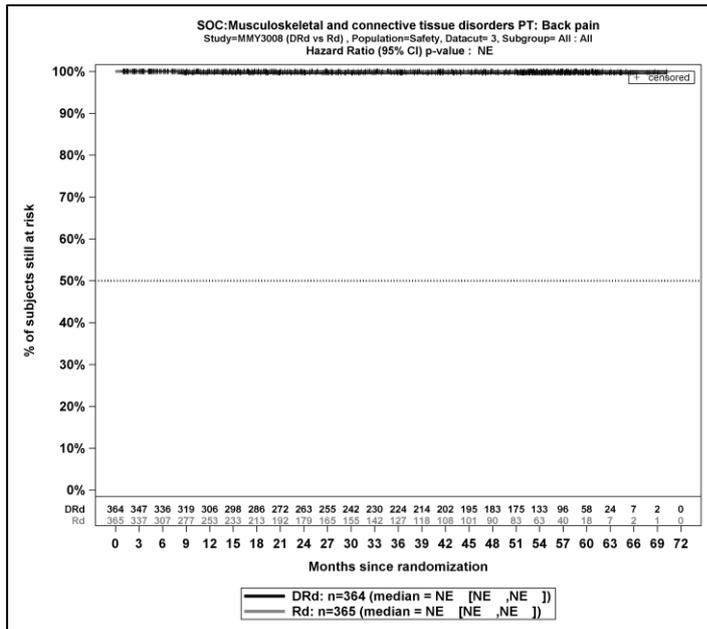
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Osteoporose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



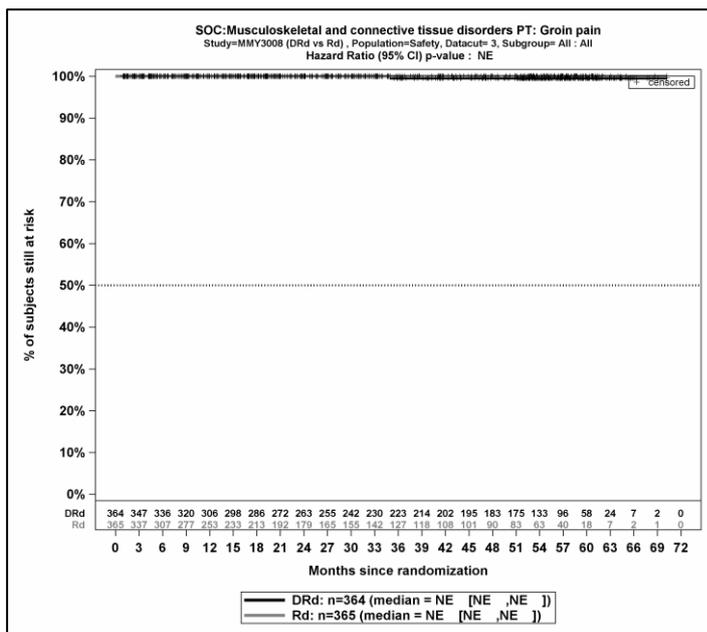
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 3. Datenschnitt



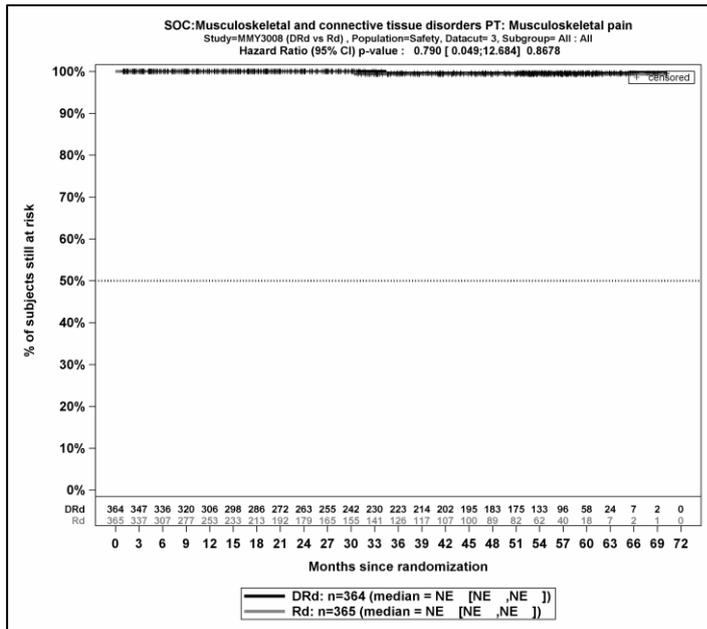
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Arthralgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



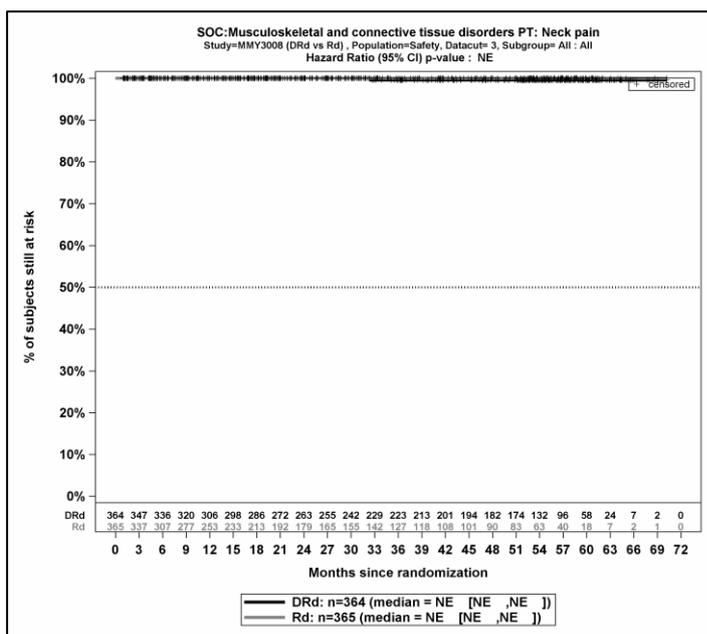
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



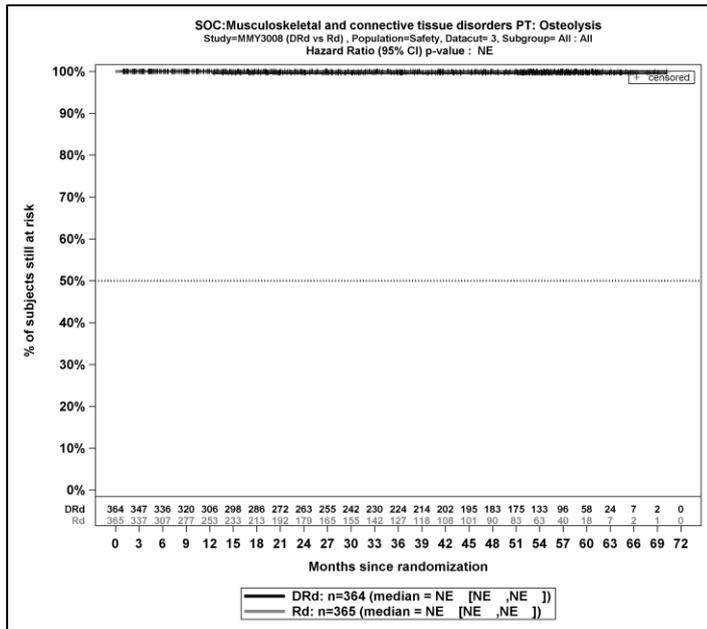
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



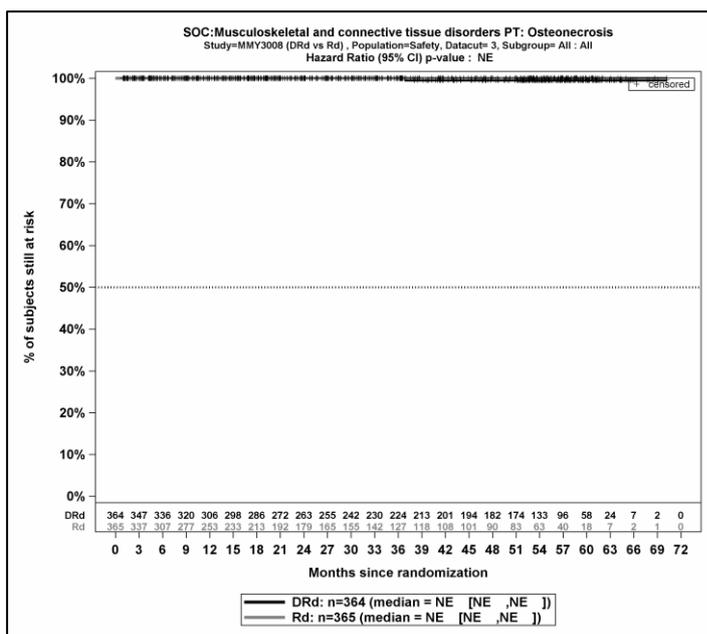
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt



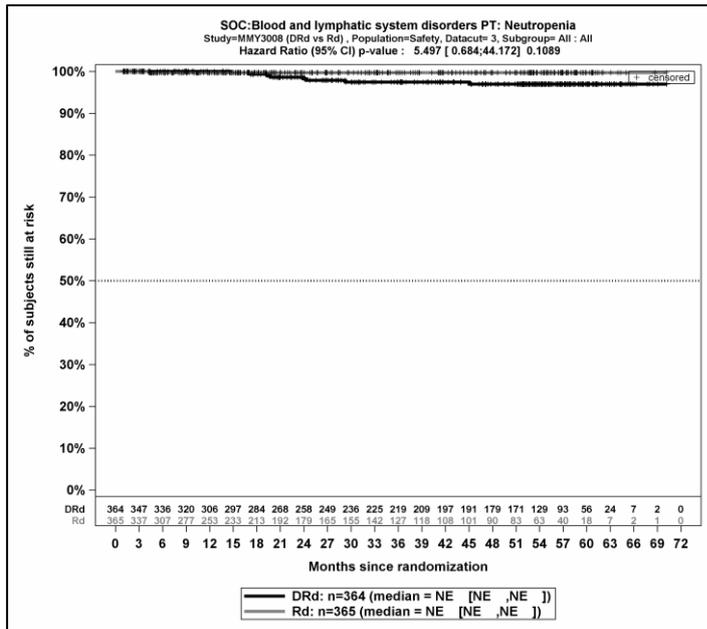
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



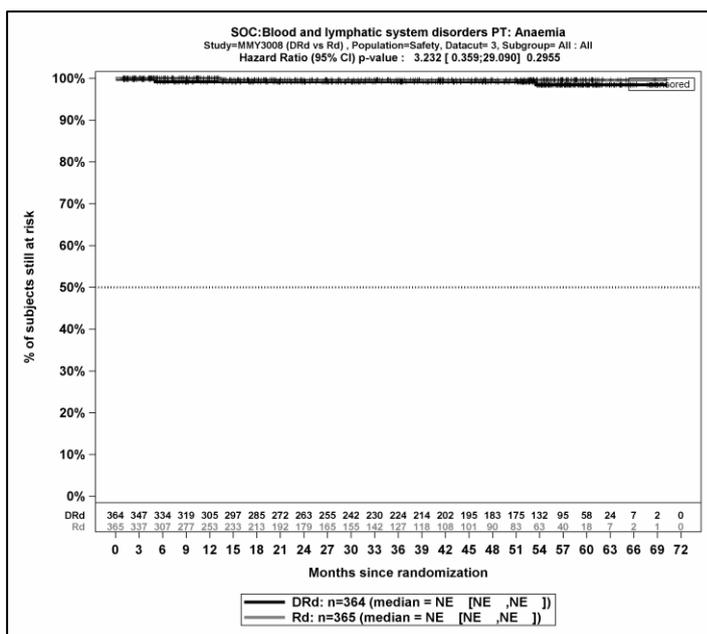
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Osteolyse, Safety-Population, 3. Datenschnitt



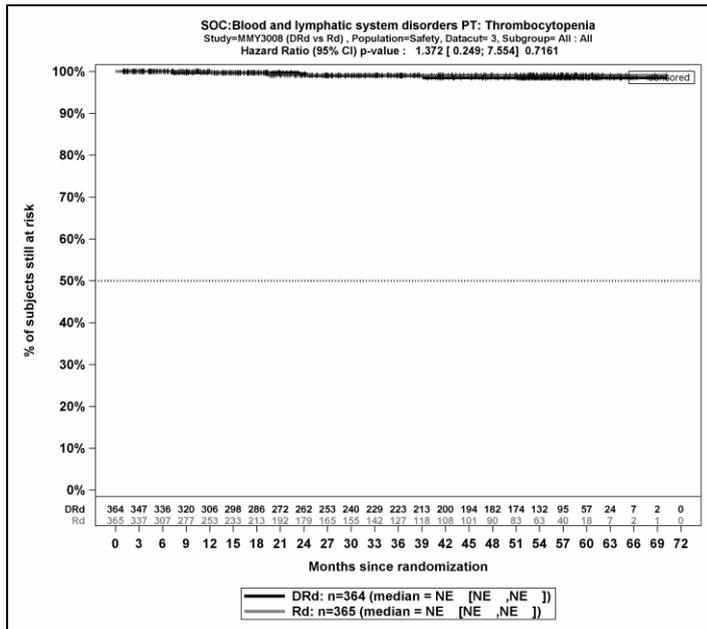
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Osteonekrose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



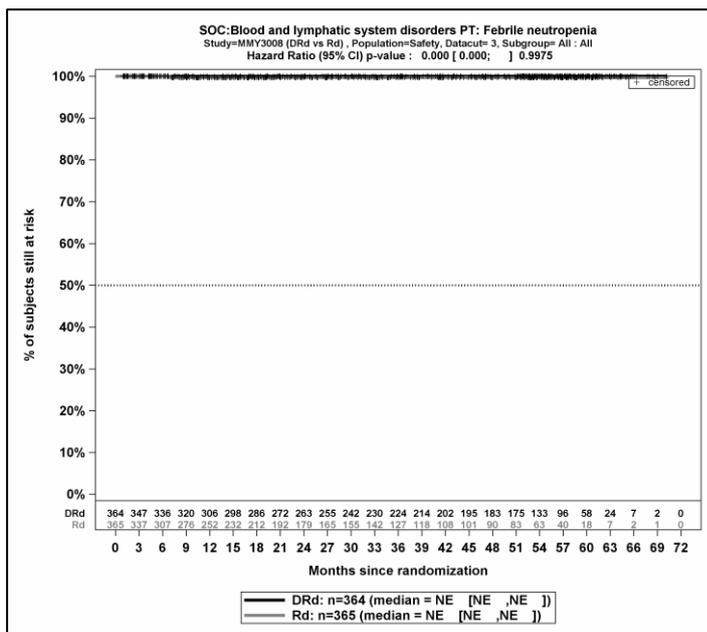
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



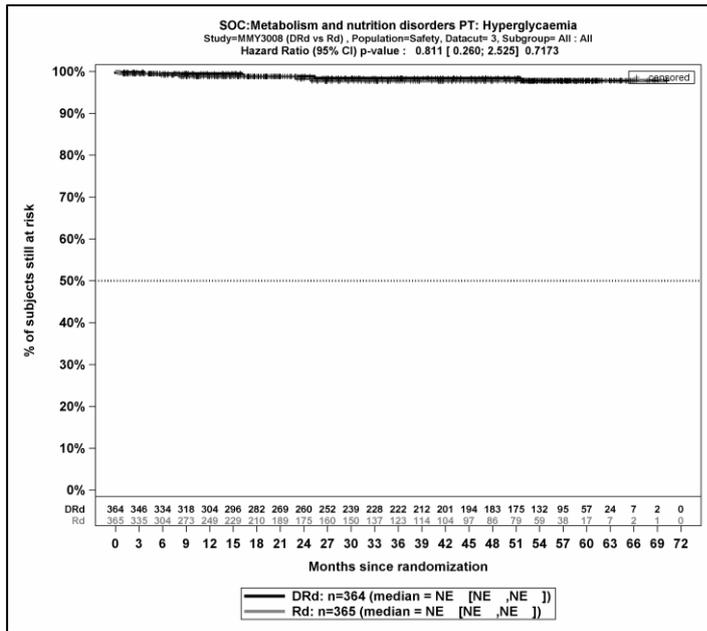
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



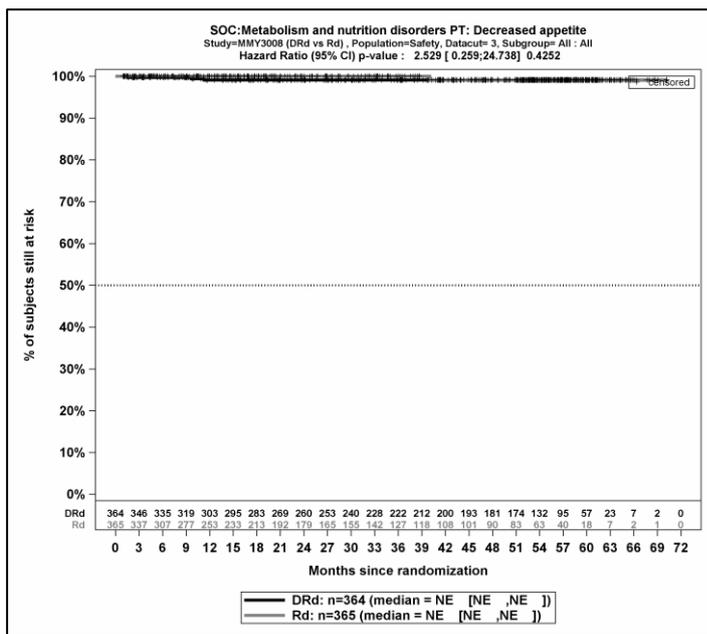
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



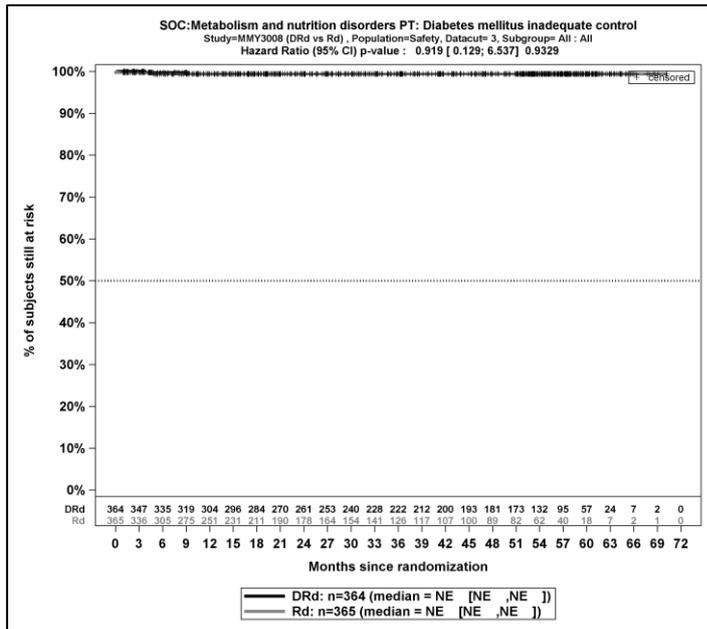
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



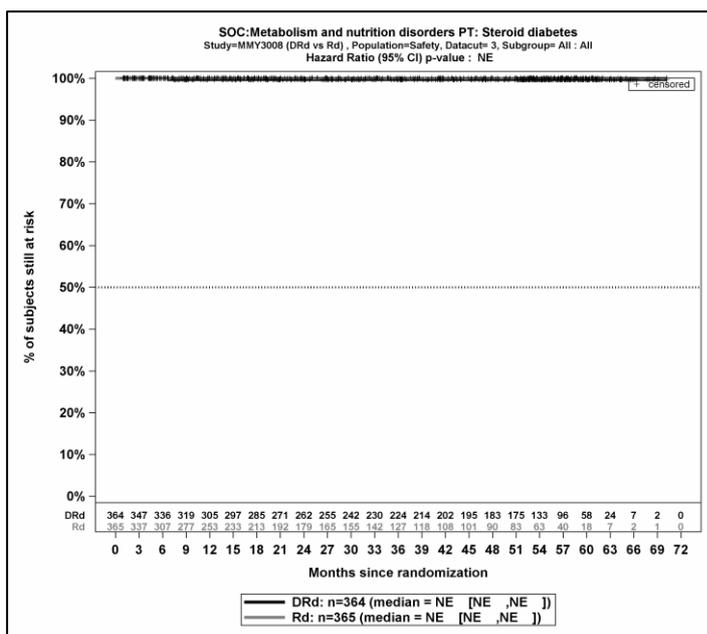
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



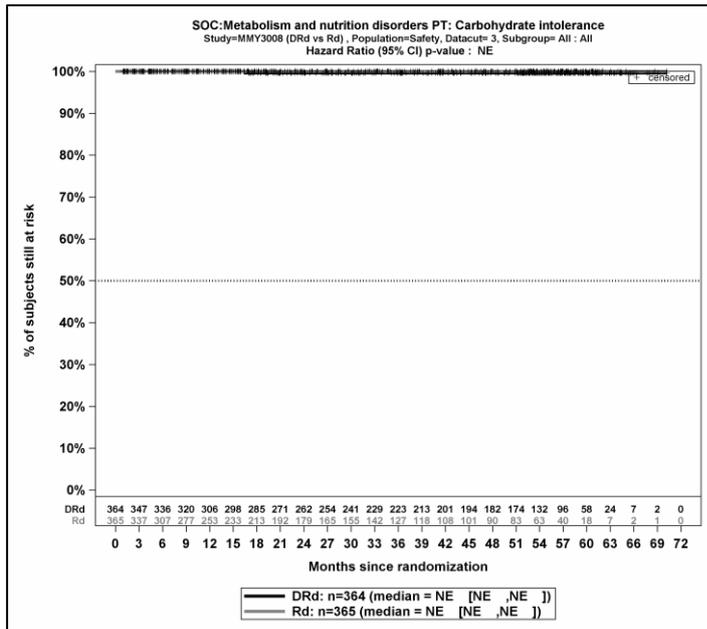
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 3. Datenschnitt



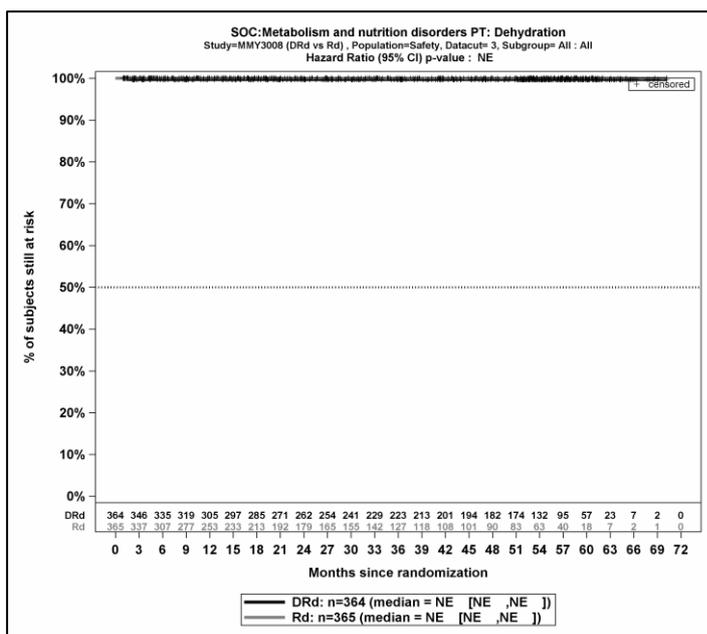
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



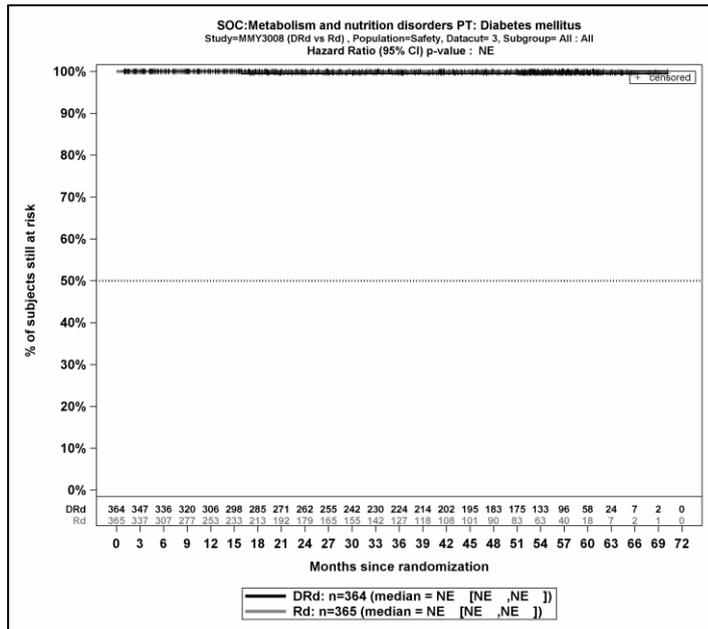
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Steroid-Diabetes, Safety-Population, 3. Datenschnitt



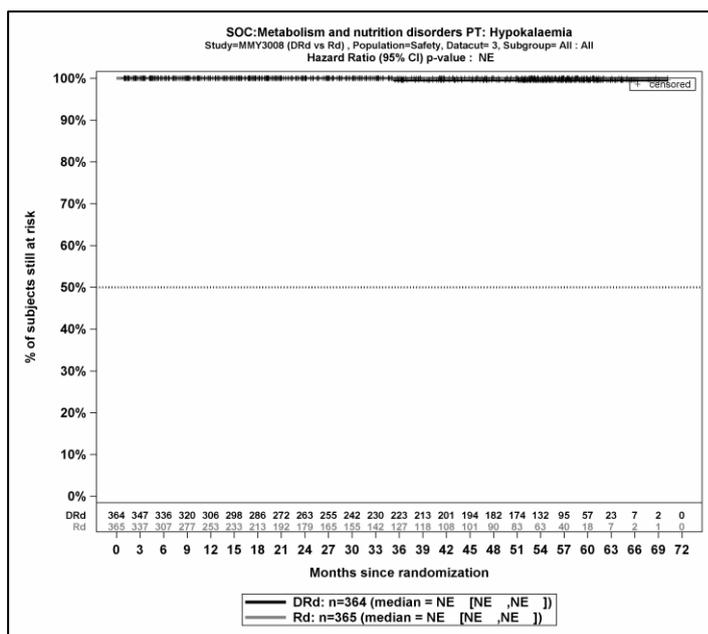
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Kohlehydratintoleranz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



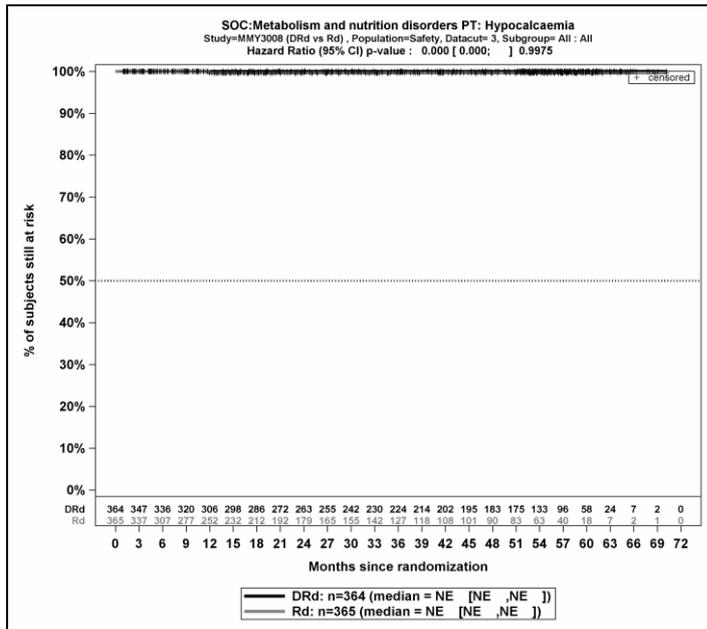
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Dehydration, Safety-Population, 3. Datenschnitt



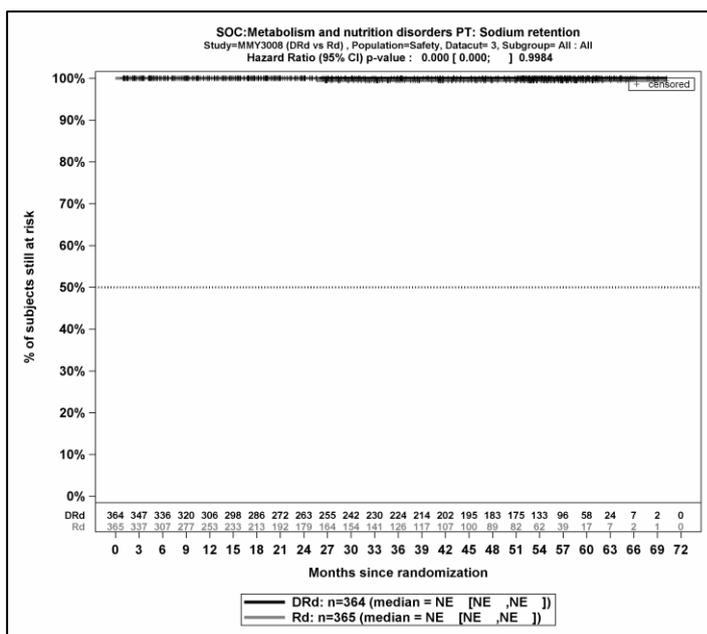
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



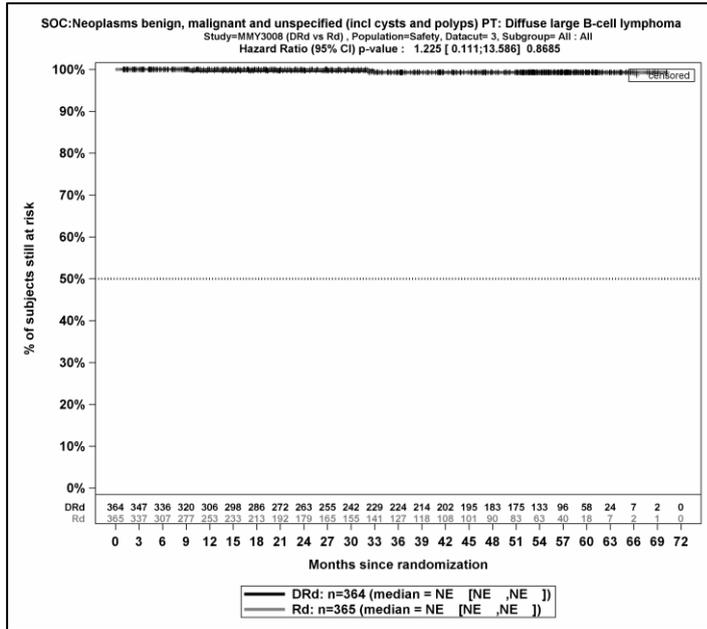
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hypokaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



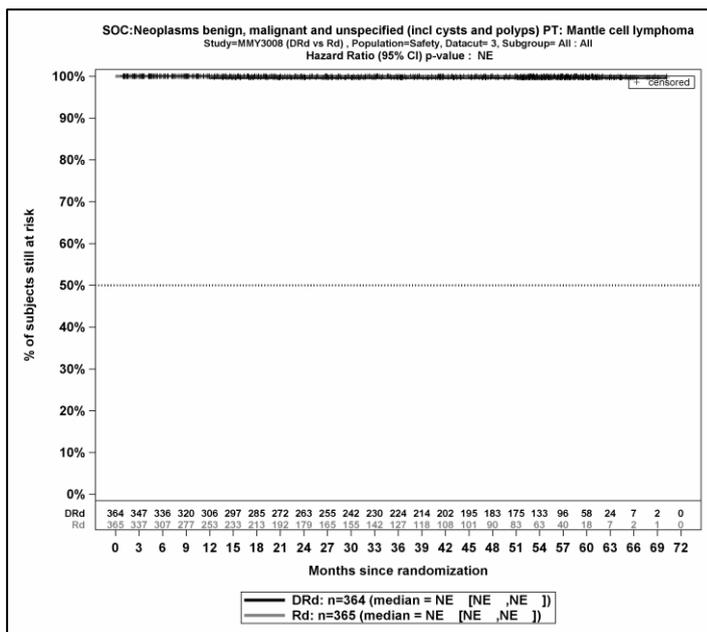
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



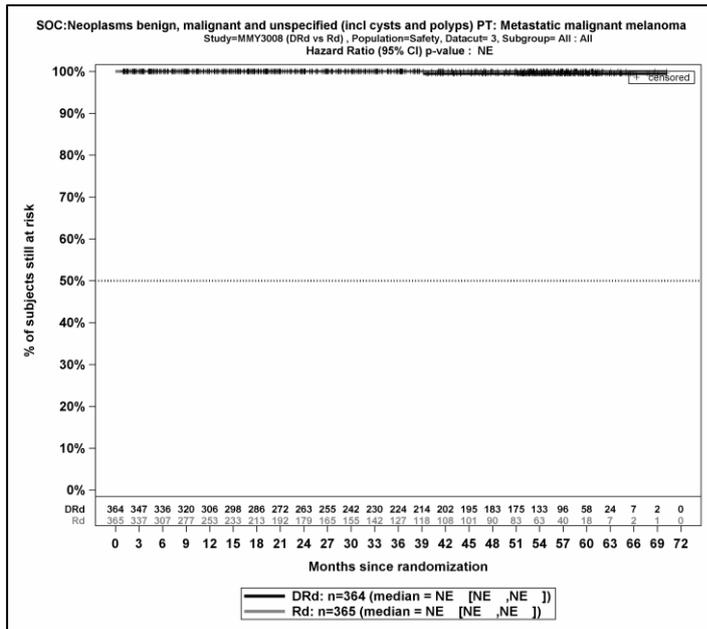
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Natriumretention, Safety-Population, 3. Datenschnitt



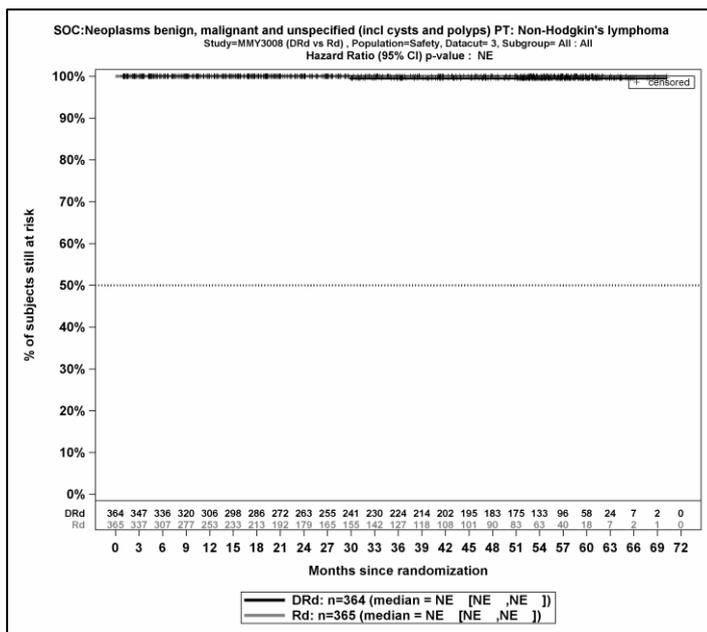
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



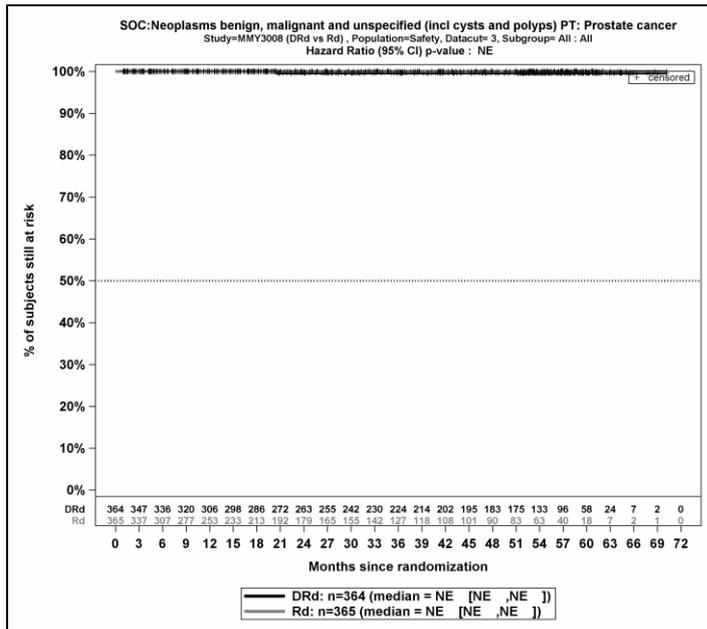
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Mantelzell-Lymphom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



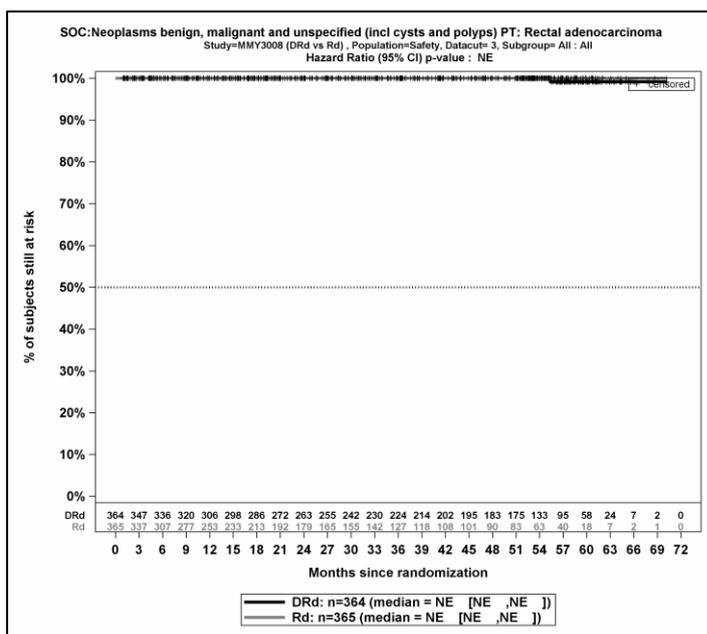
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Malignes Melanom mit Metastasen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



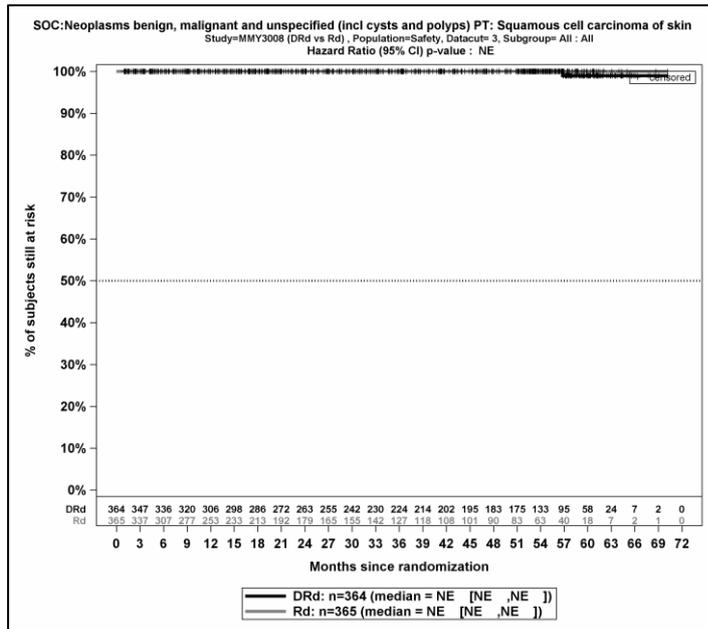
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Non-Hodgkin-Lymphom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



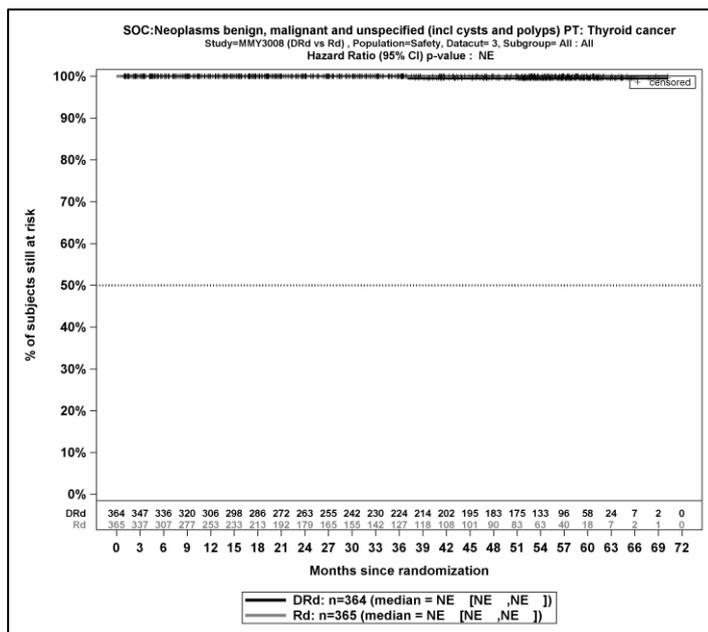
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Prostatakarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



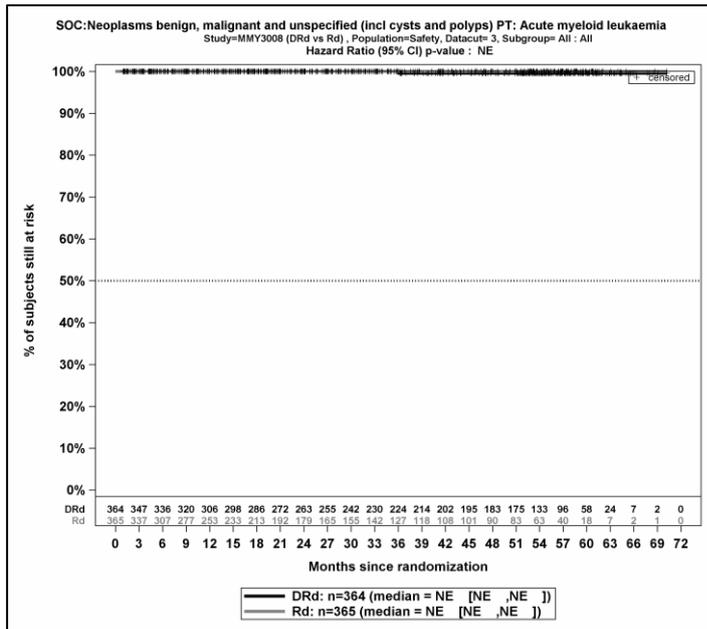
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Rektales Adenokarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



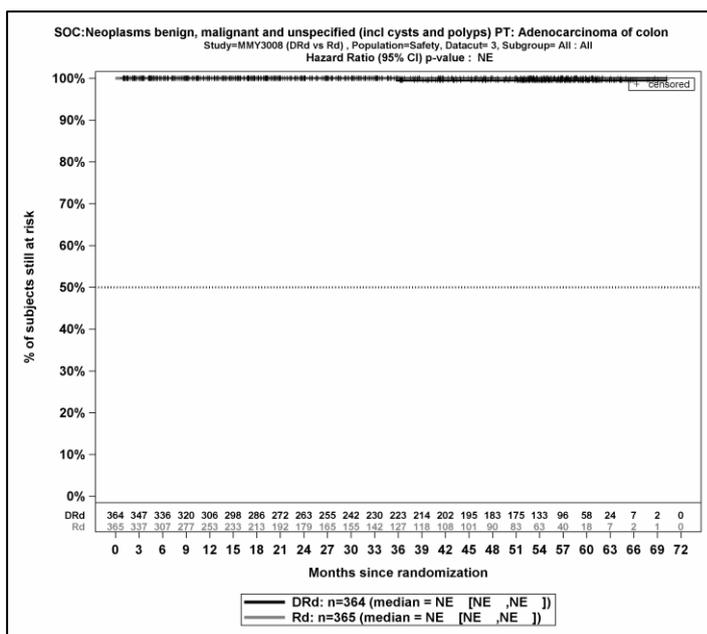
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt



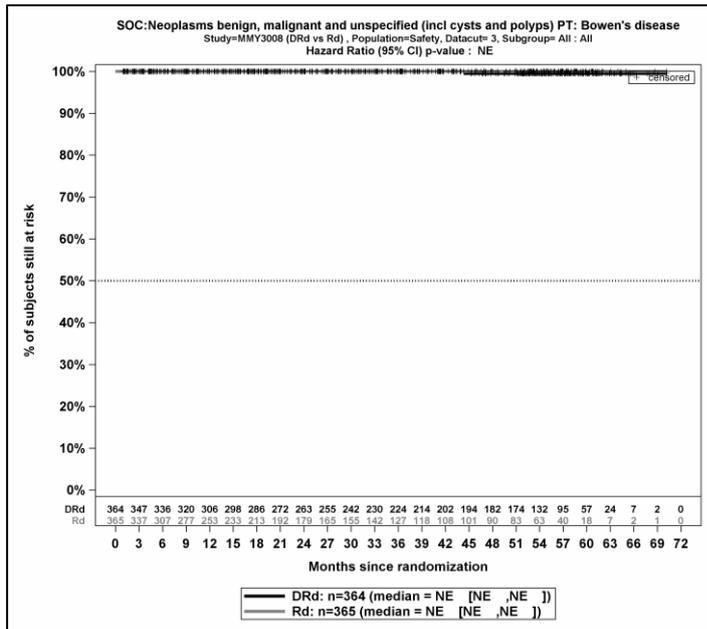
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schilddrüsenkrebs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



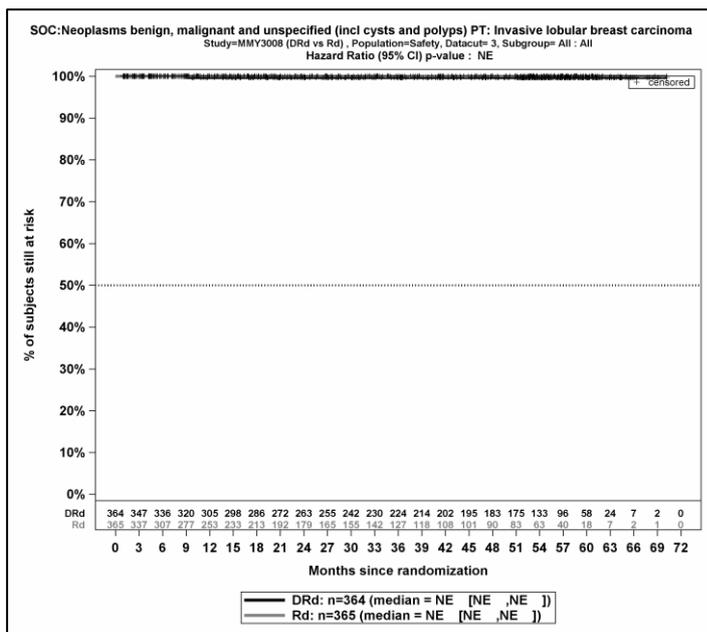
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Akute myeloische Leukämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



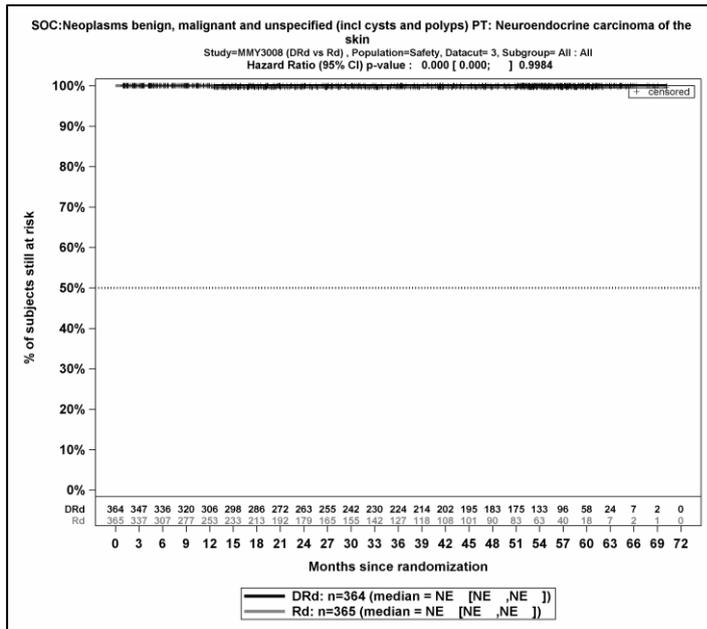
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Adenokarzinom des Kolons, Safety-Population, 3. Datenschnitt



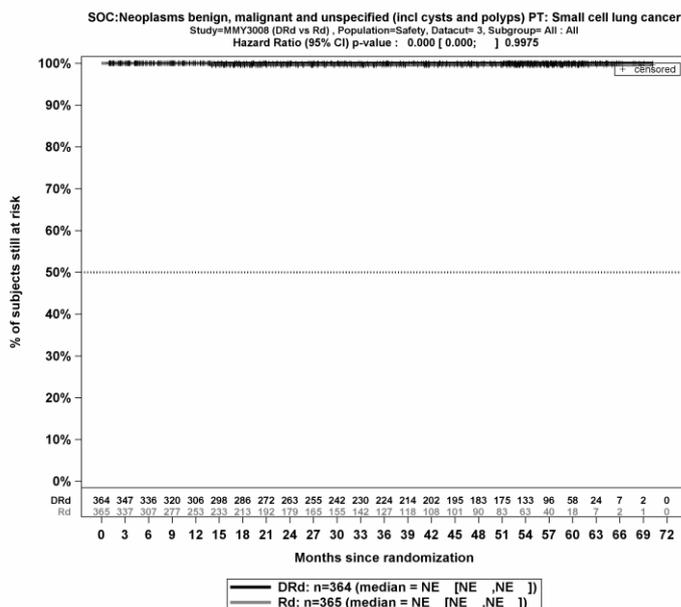
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Bowen Krankheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



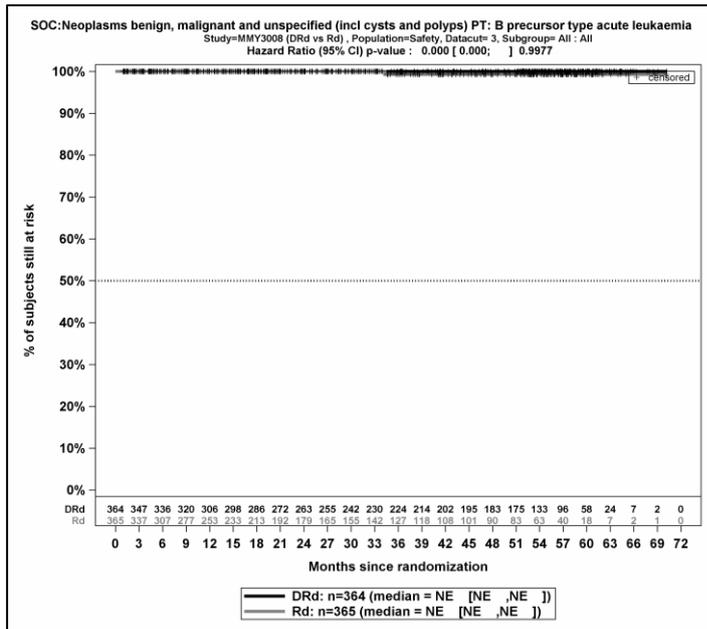
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Invasives lobuläres Mammakarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



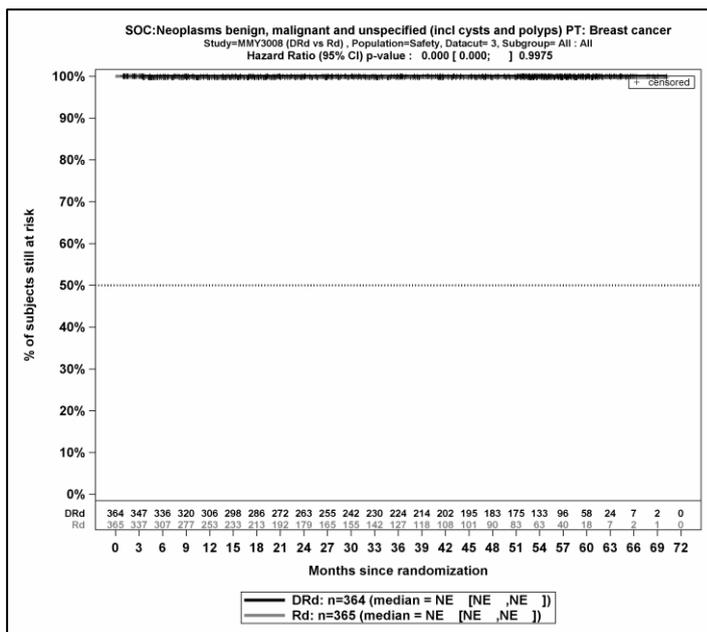
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Neuroendokrines Karzinom der Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt



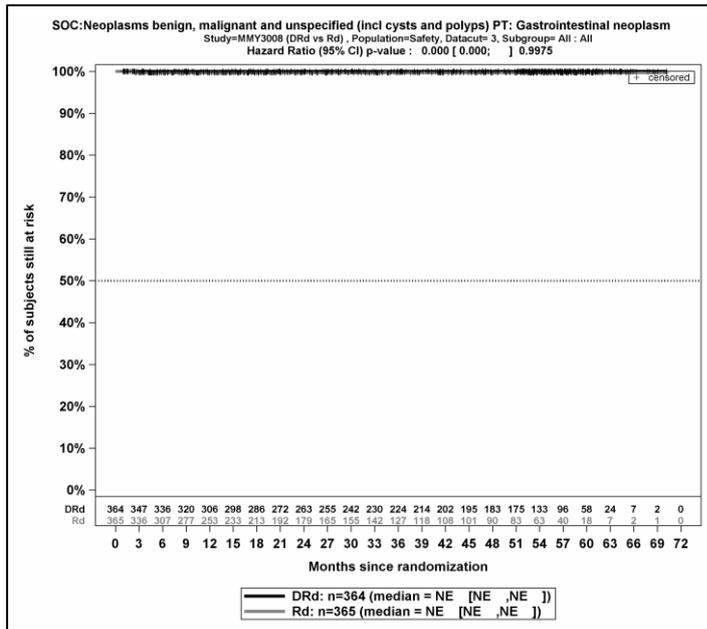
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT kleinzelliges Lungenkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



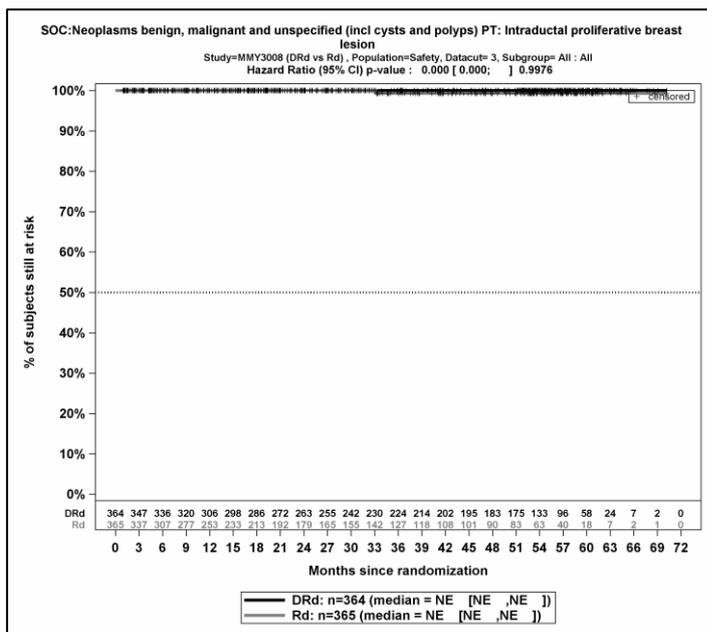
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Akute Leukämie des B-Vorläuferzelltyps, Safety-Population, 3. Datenschnitt



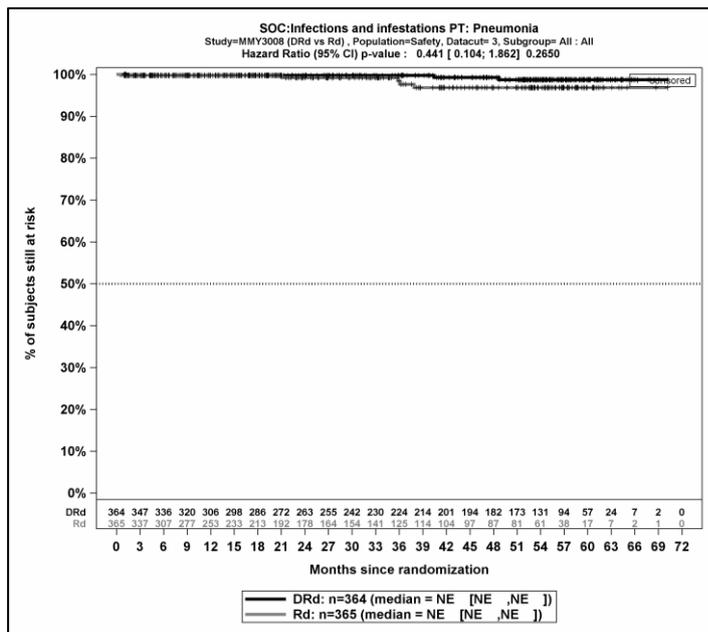
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Brustkrebs, Safety-Population, 3. Datenschnitt



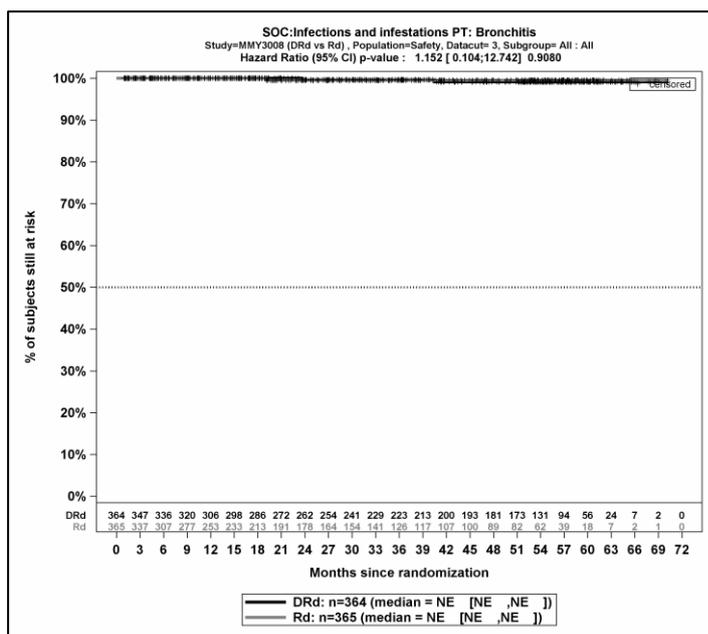
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gastrointestinale Neubildung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



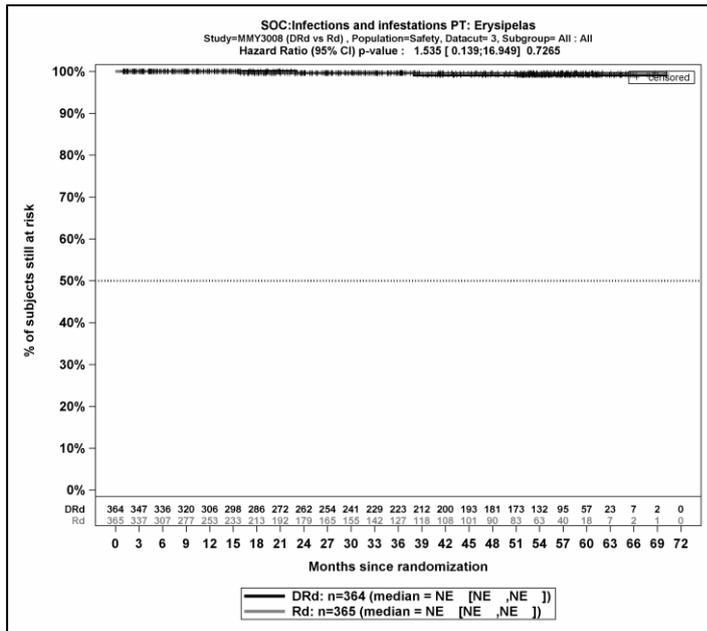
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Intraduktale proliferative Brustläsion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



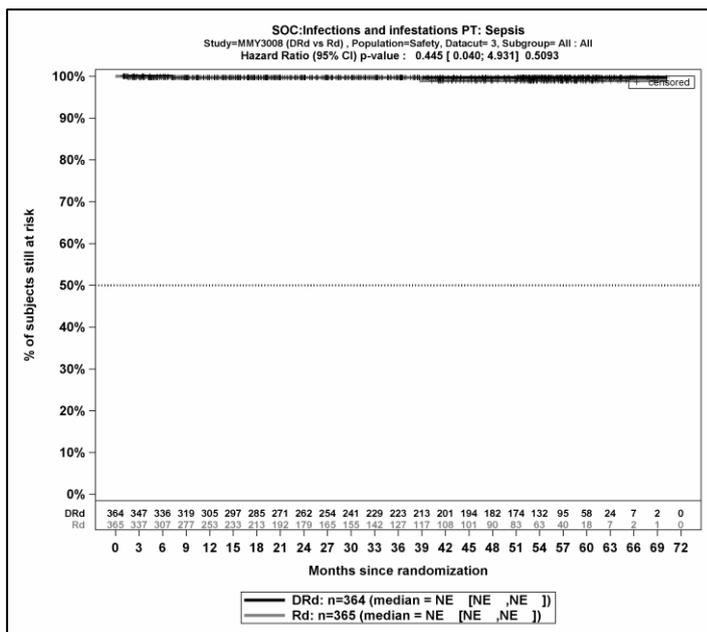
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



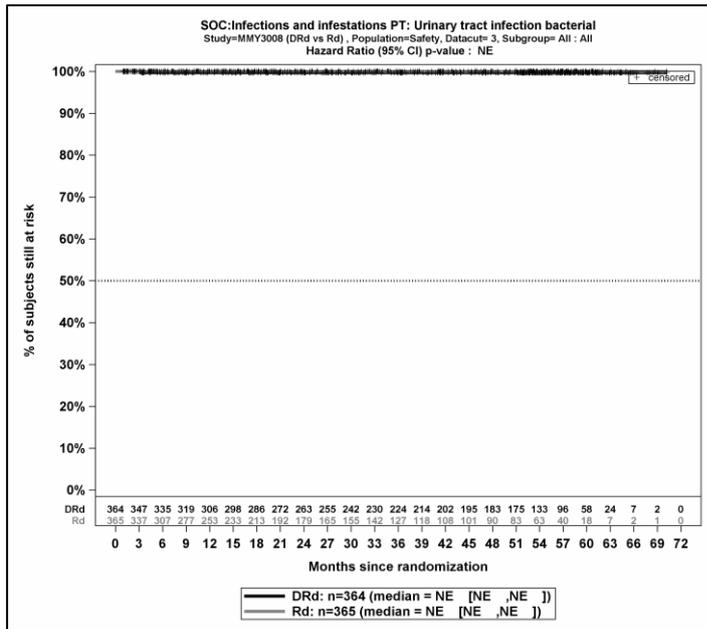
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Bronchitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



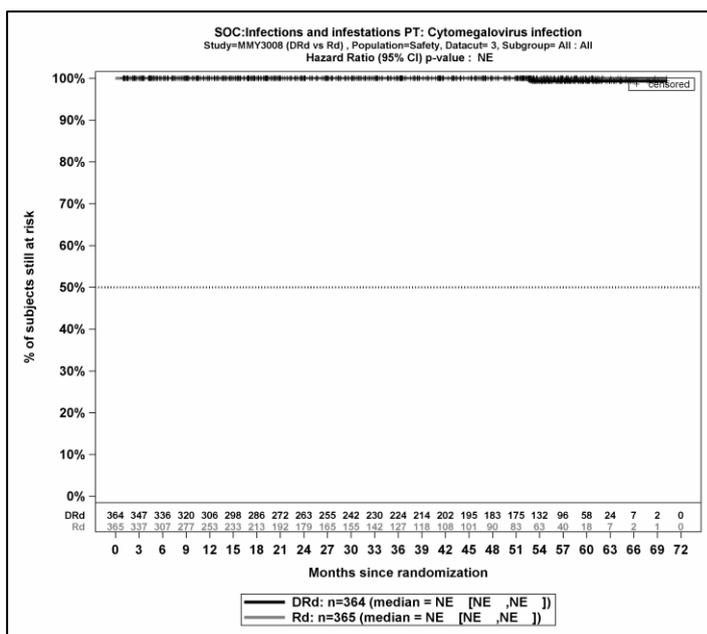
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Erysipel, Safety-Population, 3. Datenschnitt



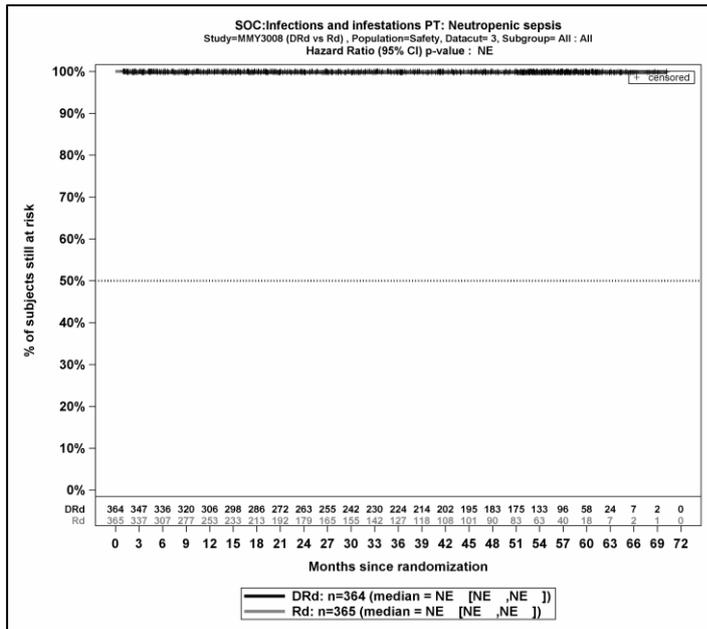
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



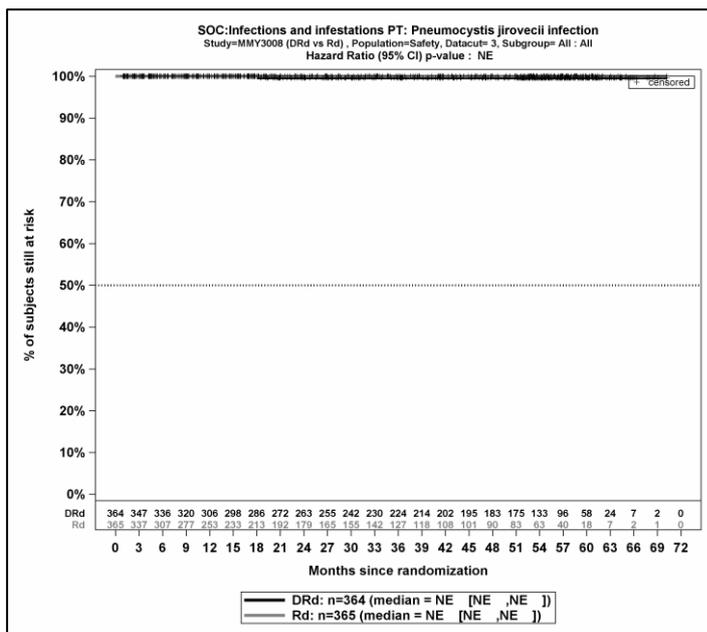
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Bakterielle Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



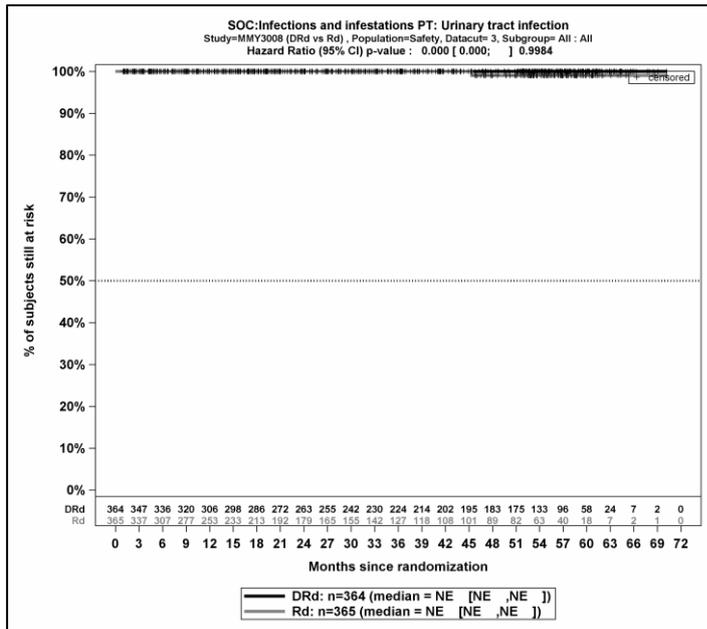
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Zytomegalievirus-Infektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



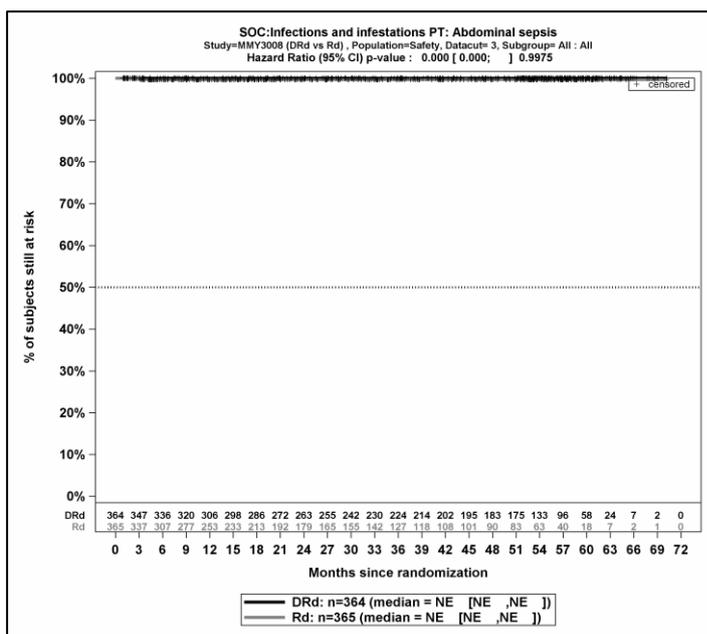
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Neutropenische Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



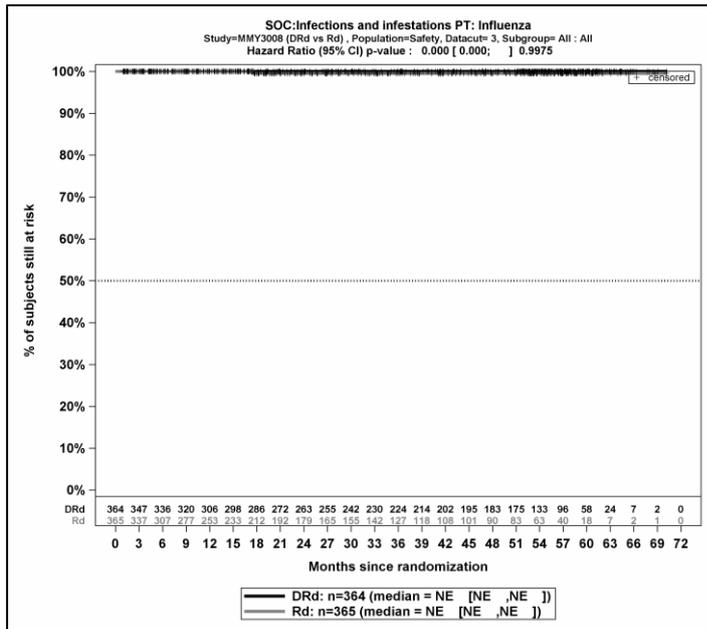
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Pneumocystis jirovecii-Infektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



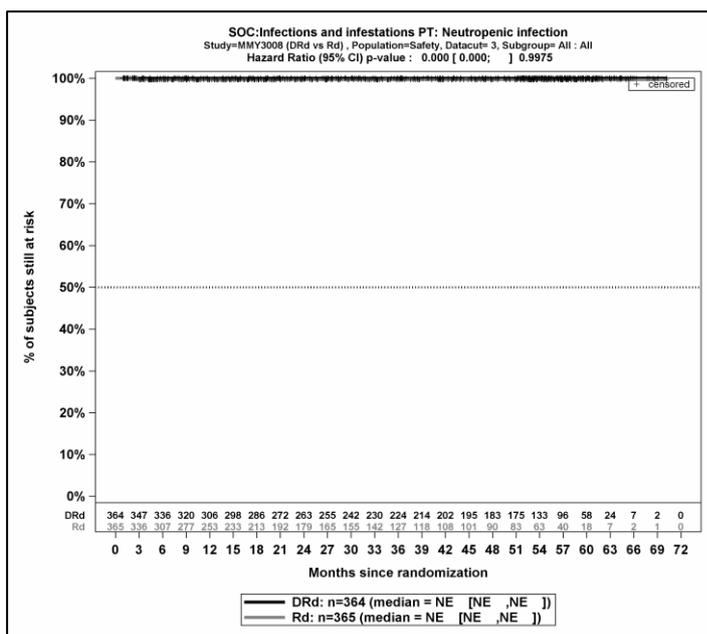
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



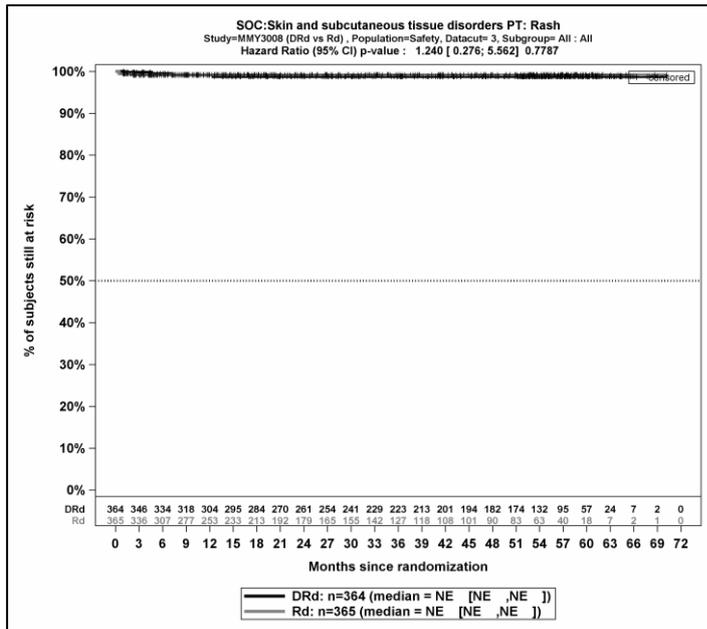
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Abdominalsepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt



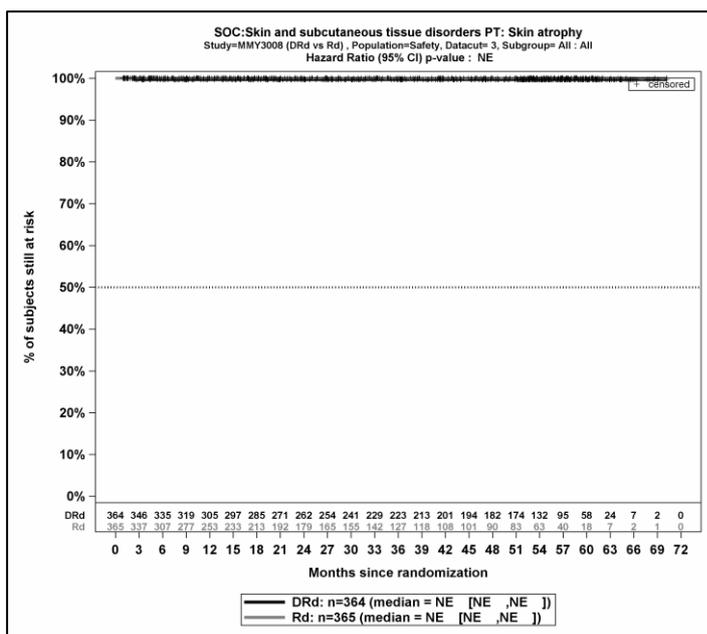
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



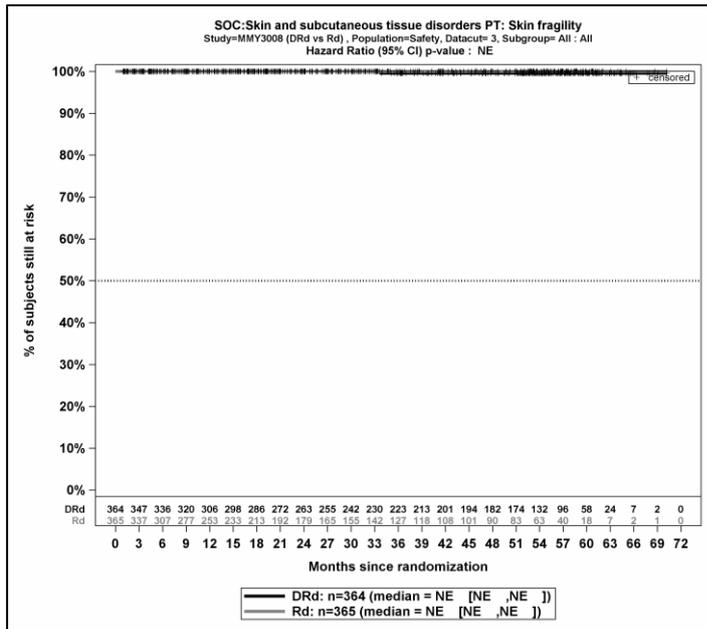
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Neutropenische Infektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



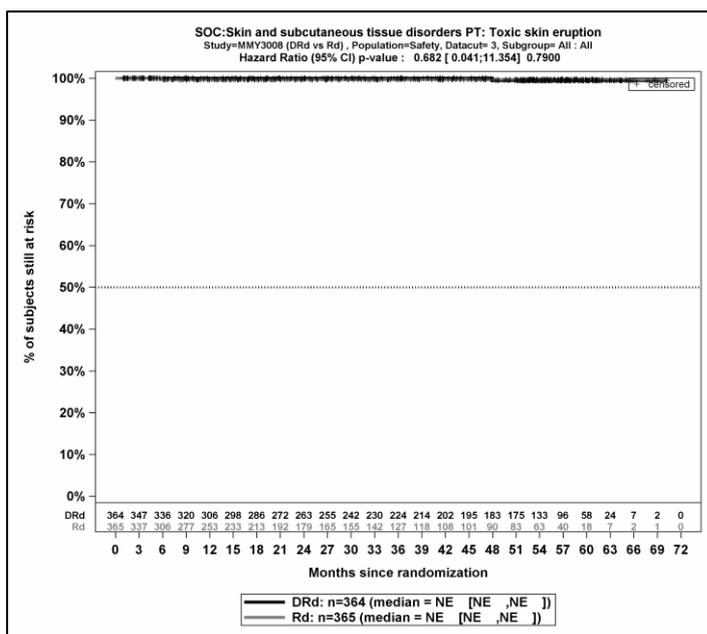
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



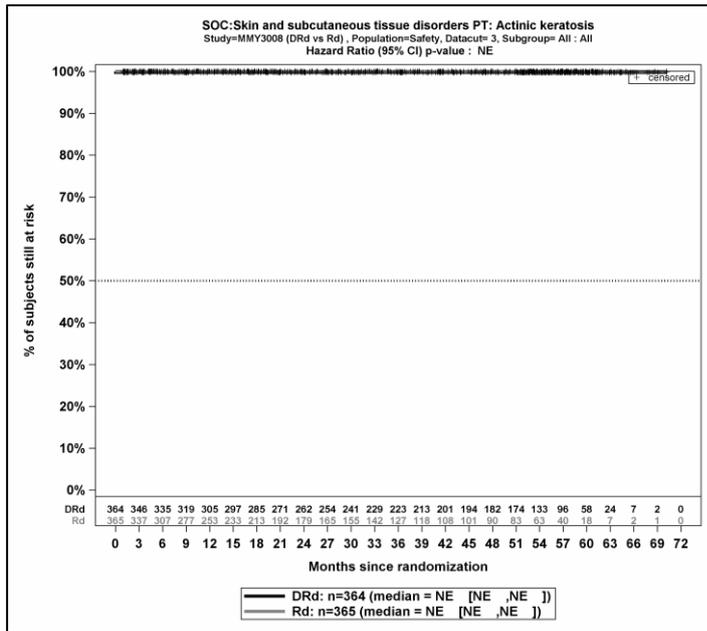
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hautatrophie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



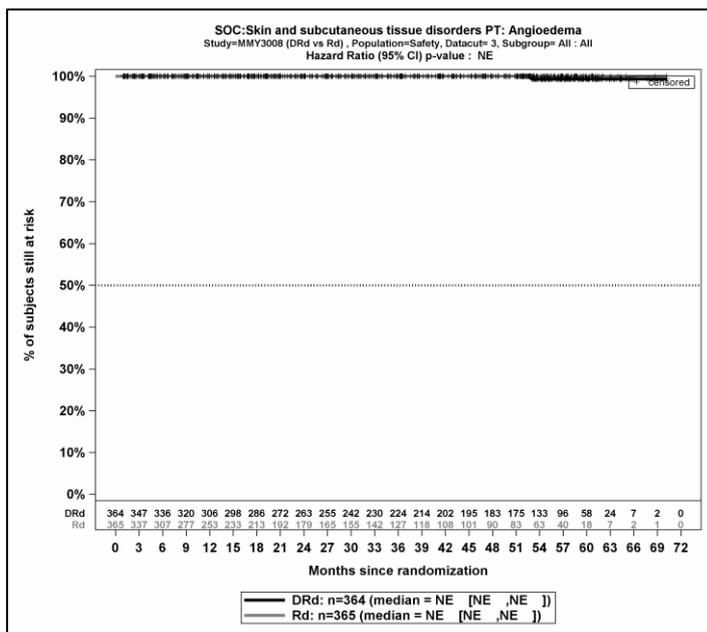
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hautfragilität, Safety-Population, 3. Datenschnitt



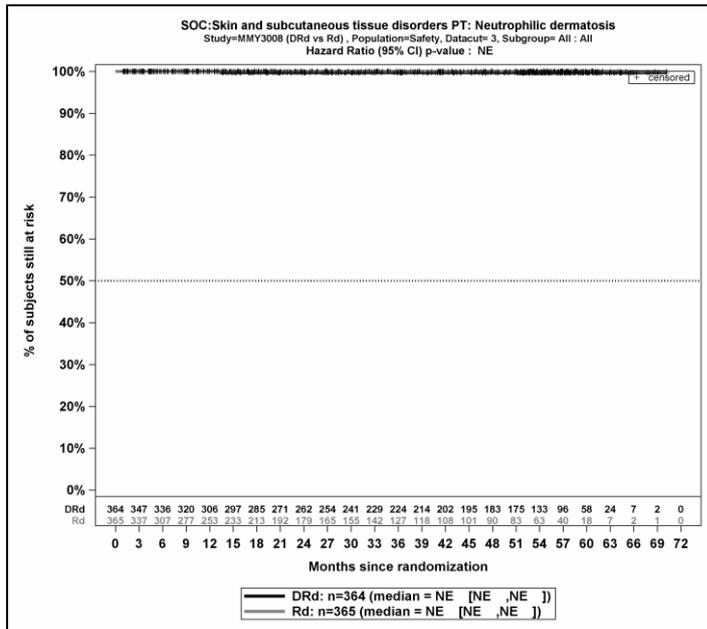
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Toxischer Hautausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



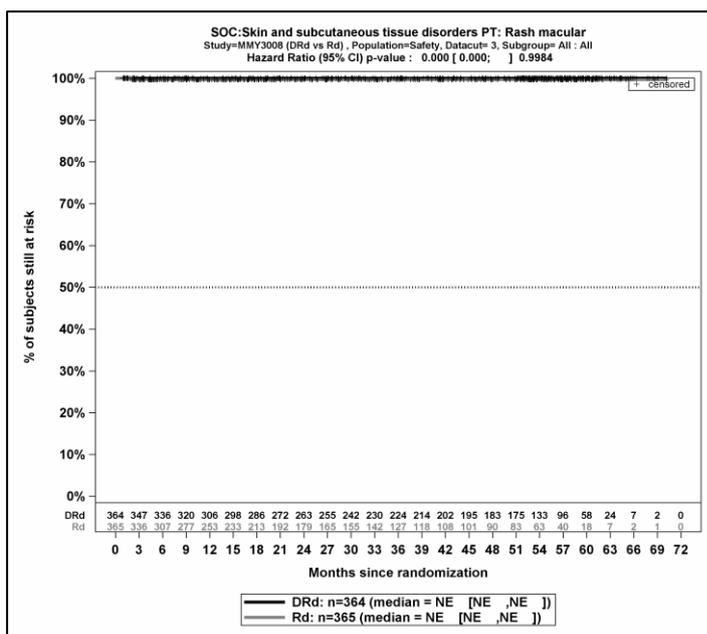
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Keratosis actinica, Safety-Population, 3. Datenschnitt



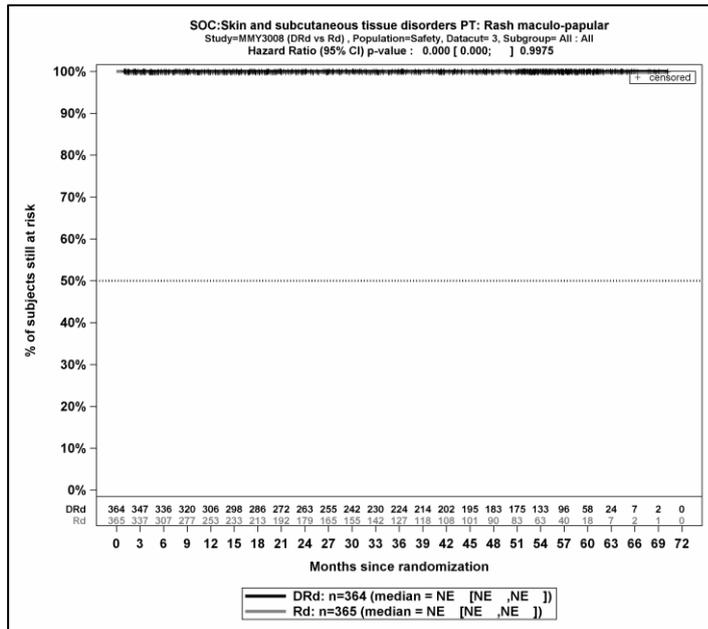
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Angioödem, Safety-Population, 3. Datenschnitt



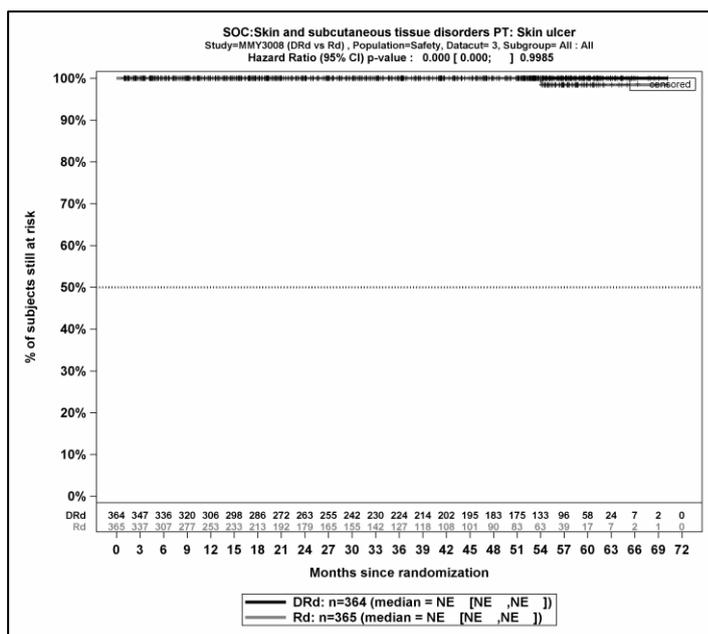
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Neutrophile Dermatose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



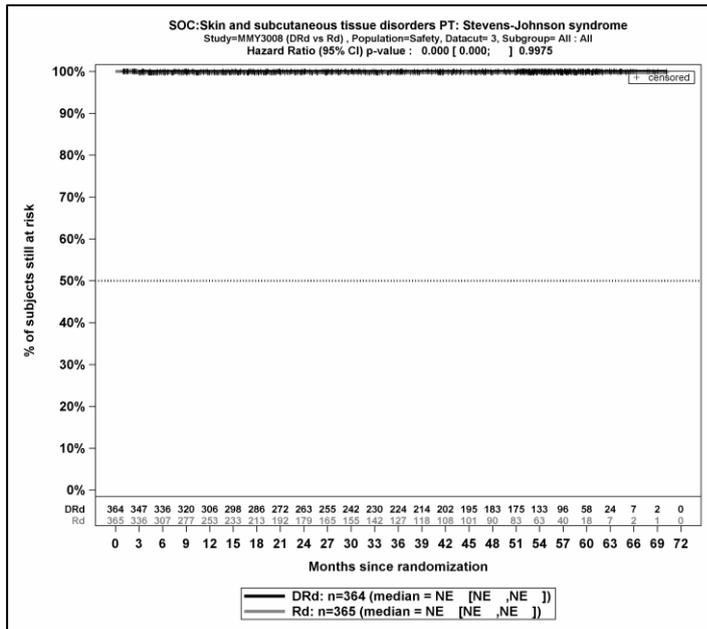
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



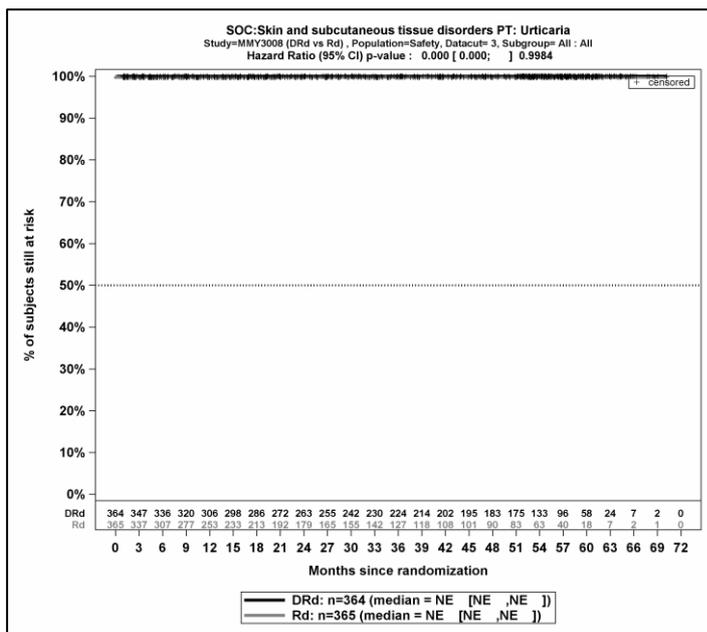
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 3. Datenschnitt



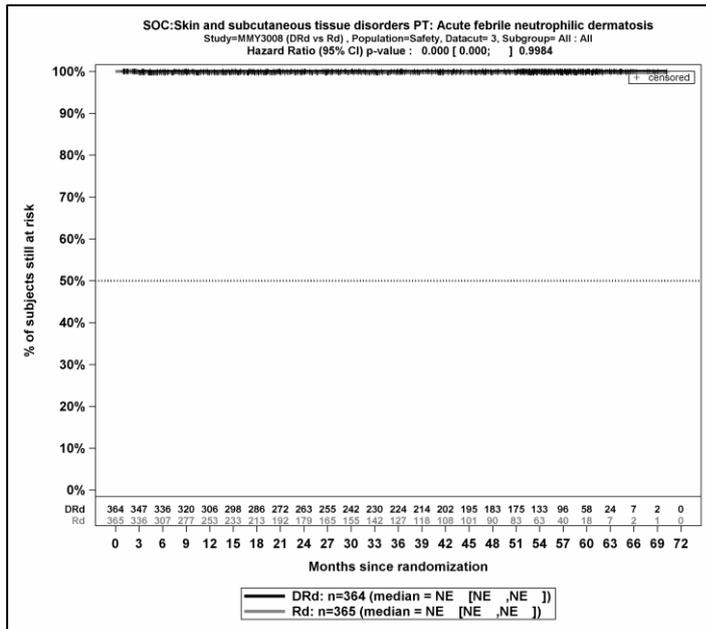
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hautulkus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



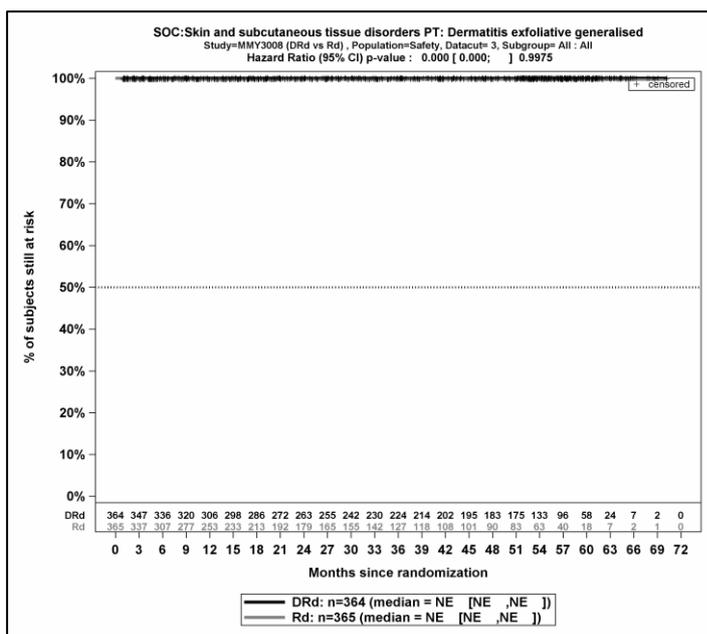
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Stevens-Johnson-Syndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



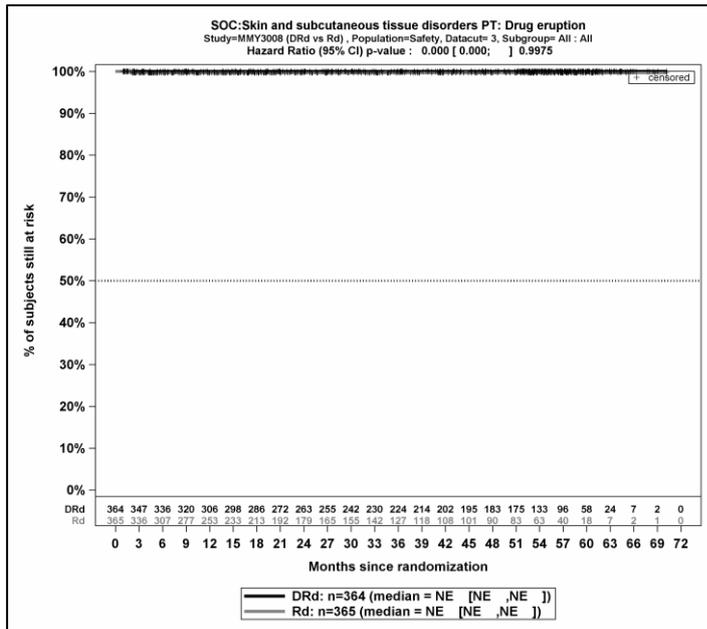
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Urtikaria, Safety-Population, 3. Datenschnitt



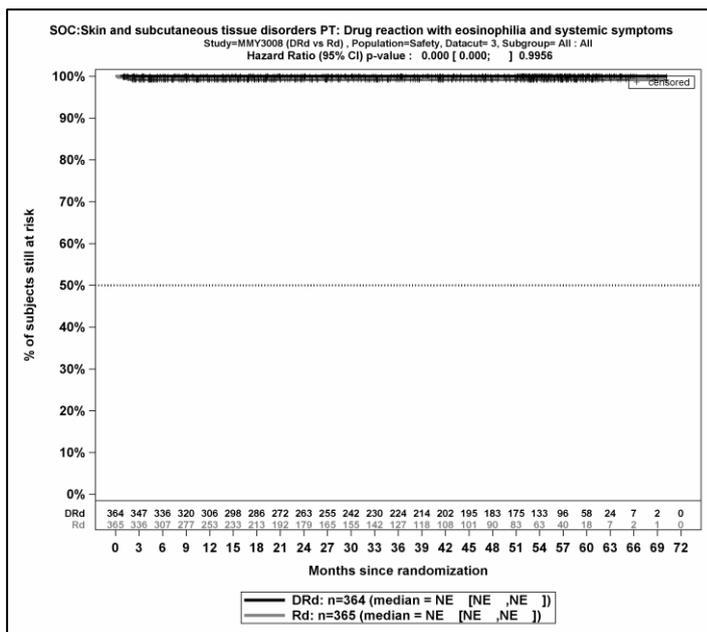
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Dermatose, akute febrile neutrophile, Safety-Population, 3. Datenschnitt



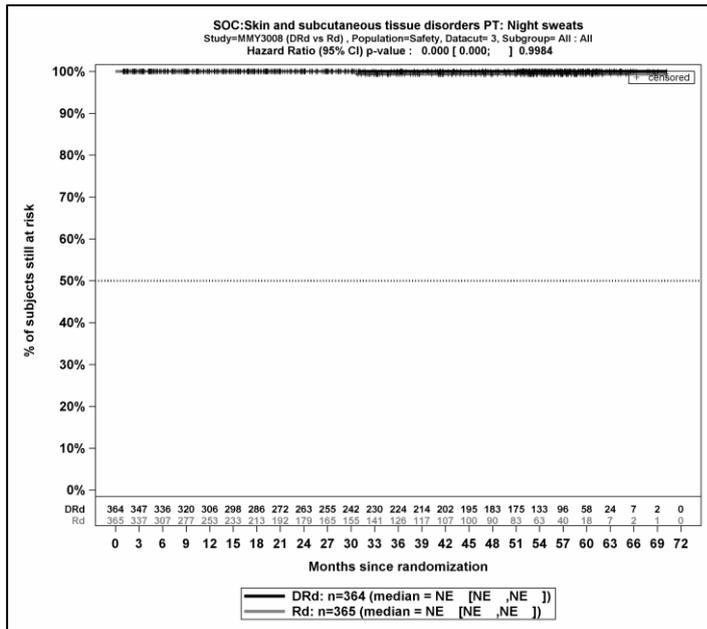
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Dermatitis exfoliativa generalisieret, Safety-Population, 3. Datenschnitt



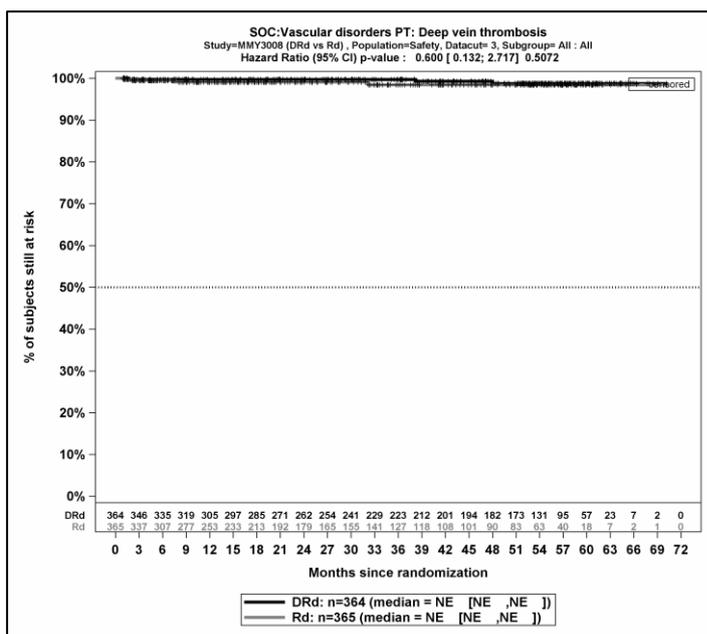
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Medikamentenausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt



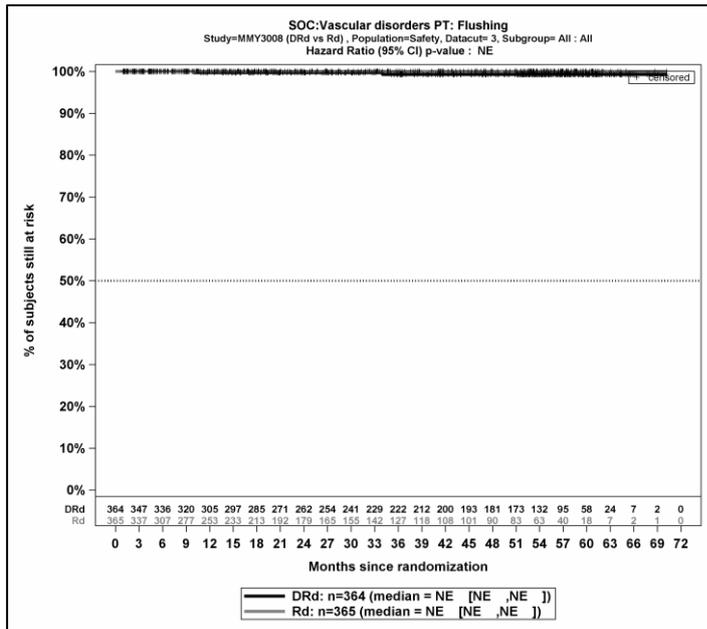
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



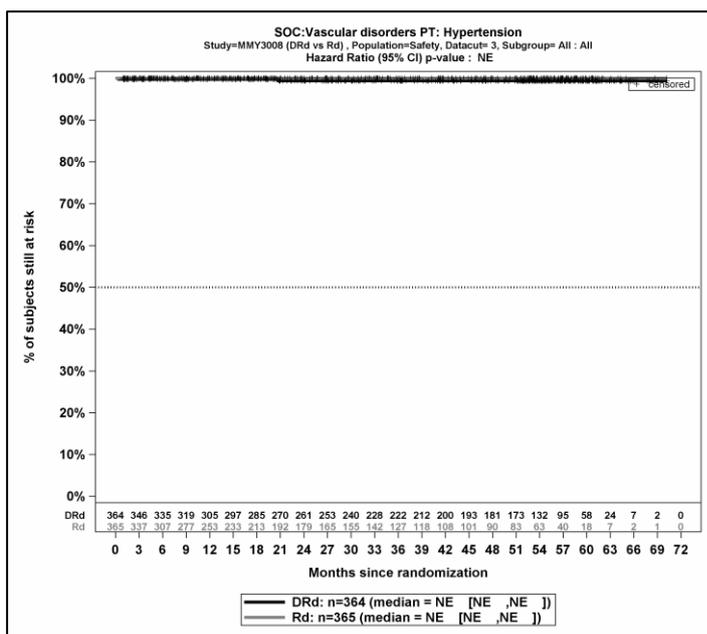
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Nächtliche Schweißausbrüche, Safety-Population, 3. Datenschnitt



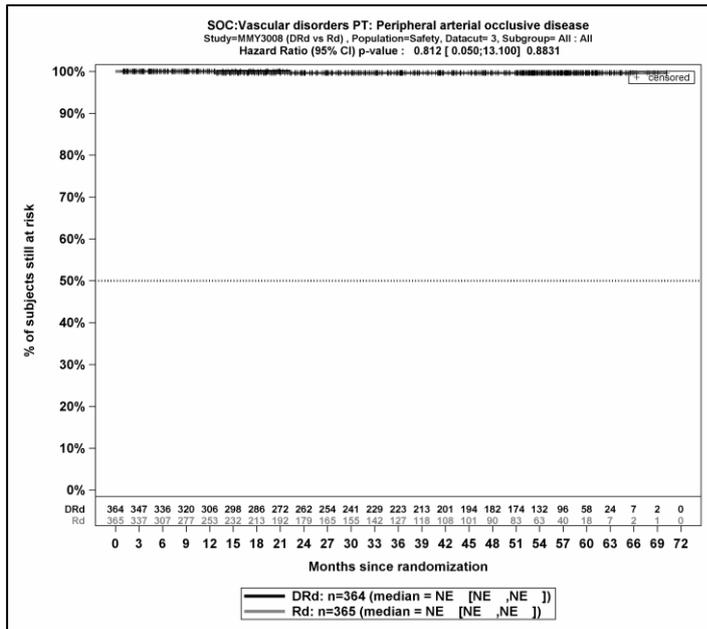
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Tiefe Beinvenenthrombose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



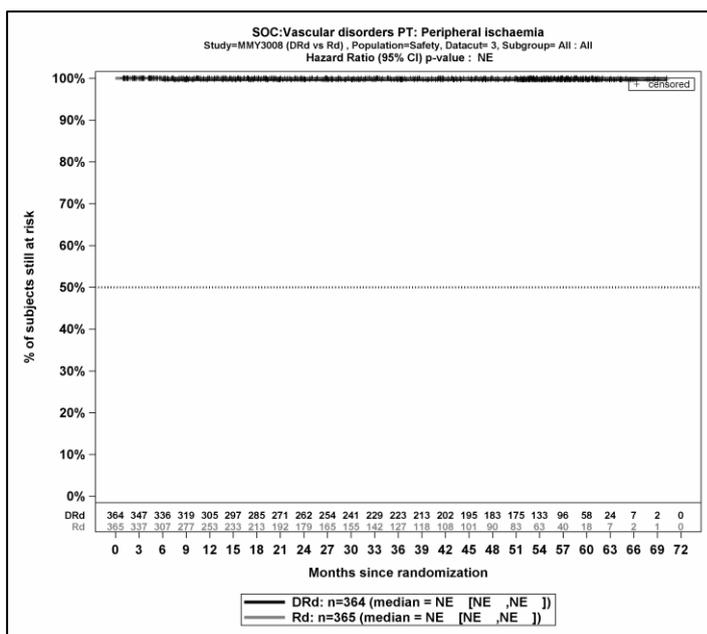
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hitzegefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt



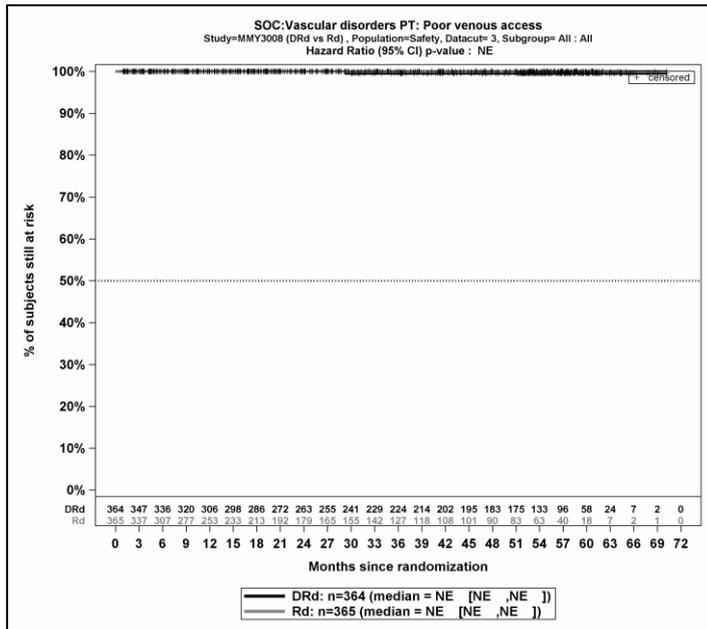
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



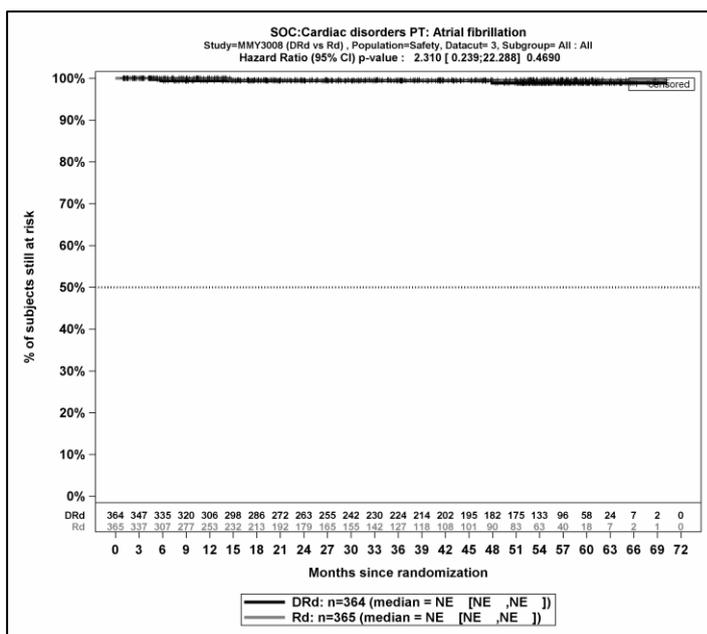
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT periphere arterielle Verschlusskrankheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt



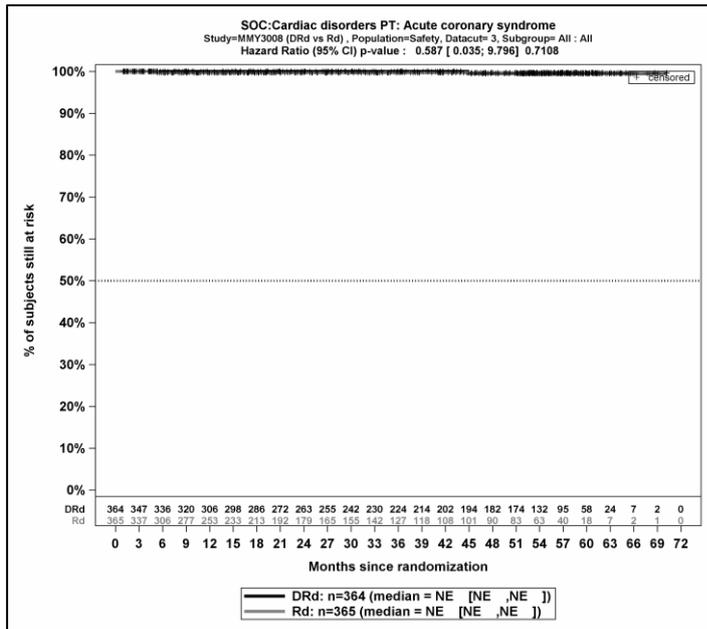
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT periphere Ischämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



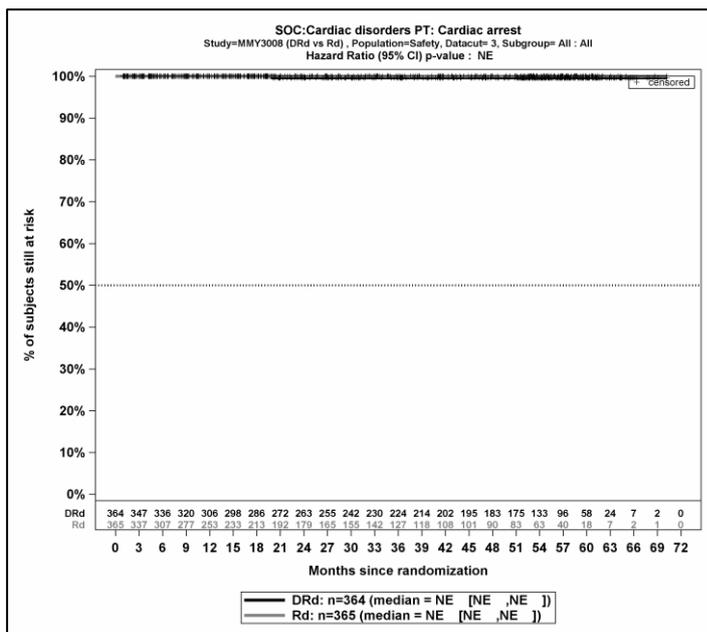
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schlechter venöser Zugang, Safety-Population, 3. Datenschnitt



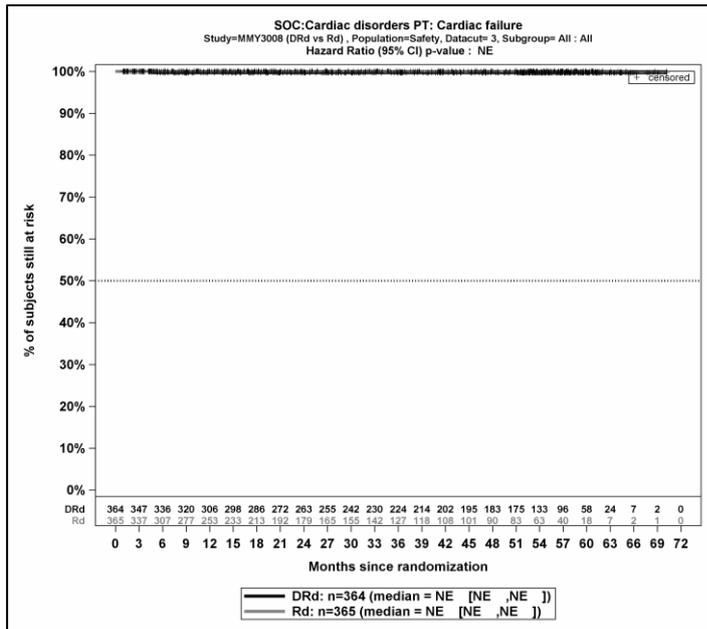
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt



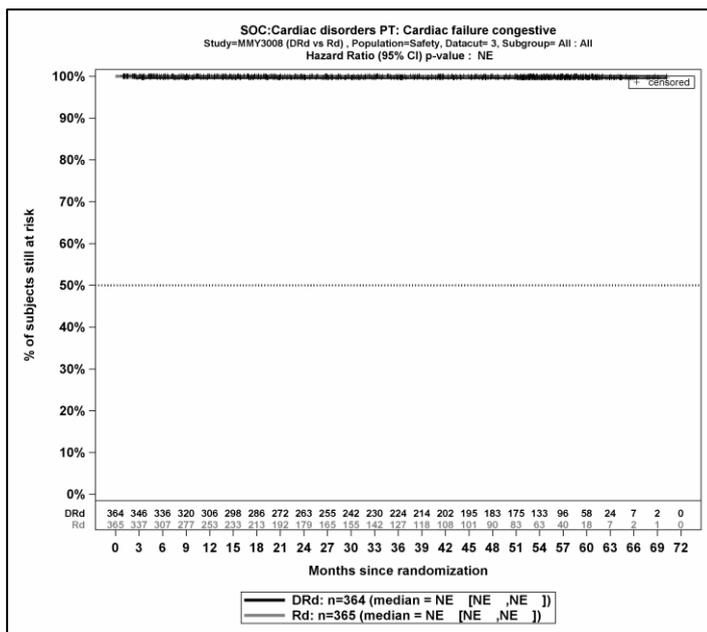
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Akutes Koronarsyndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



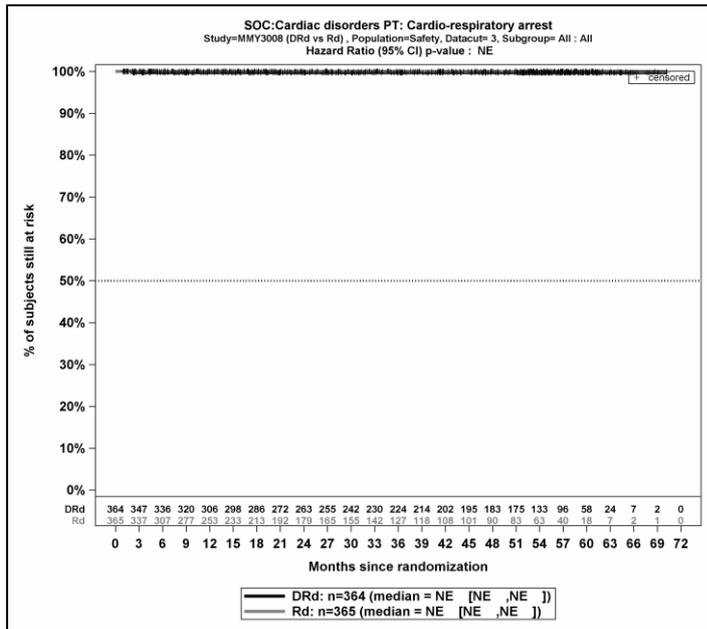
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Herzstillstand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



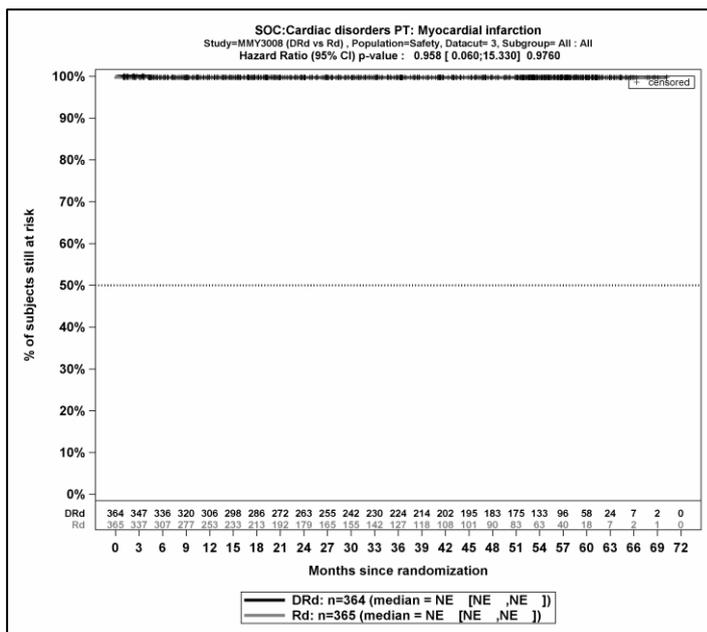
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



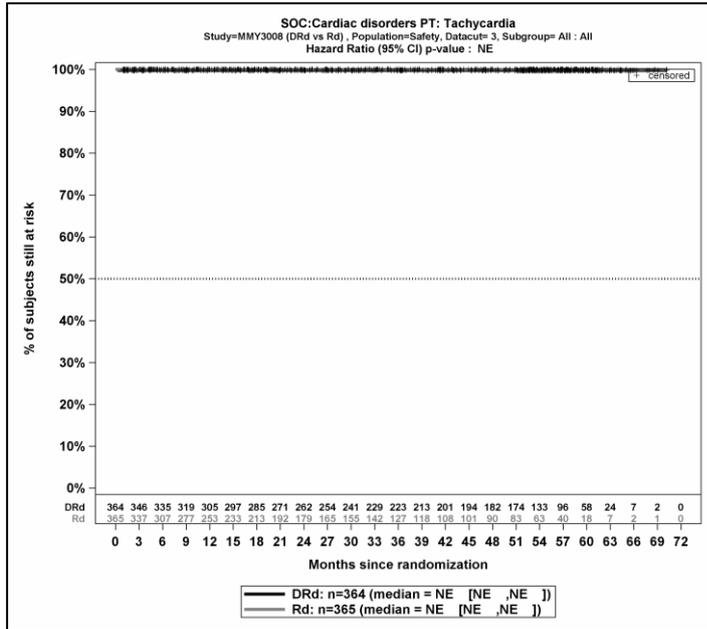
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



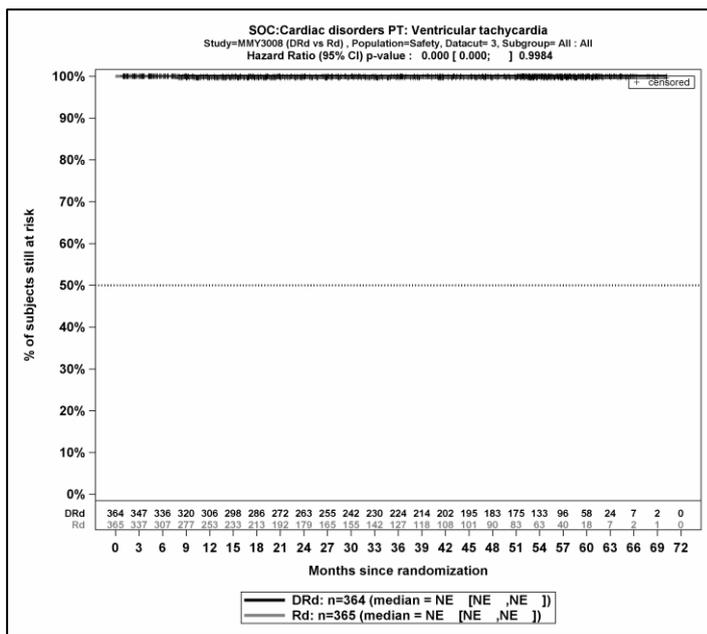
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 3. Datenschnitt



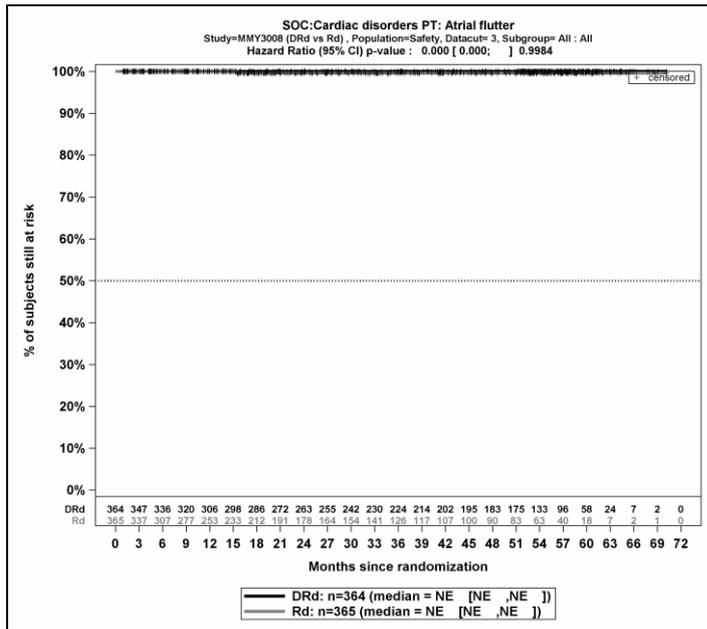
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Myokardinfarkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



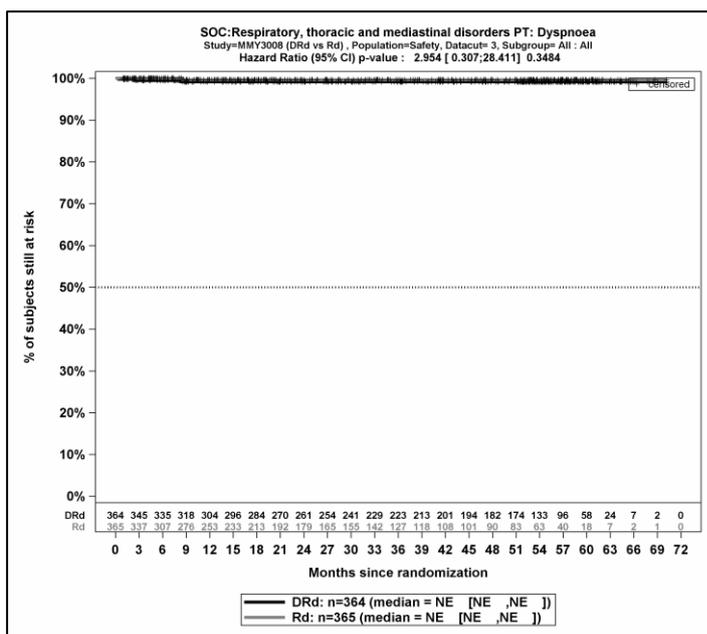
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Tachykardie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



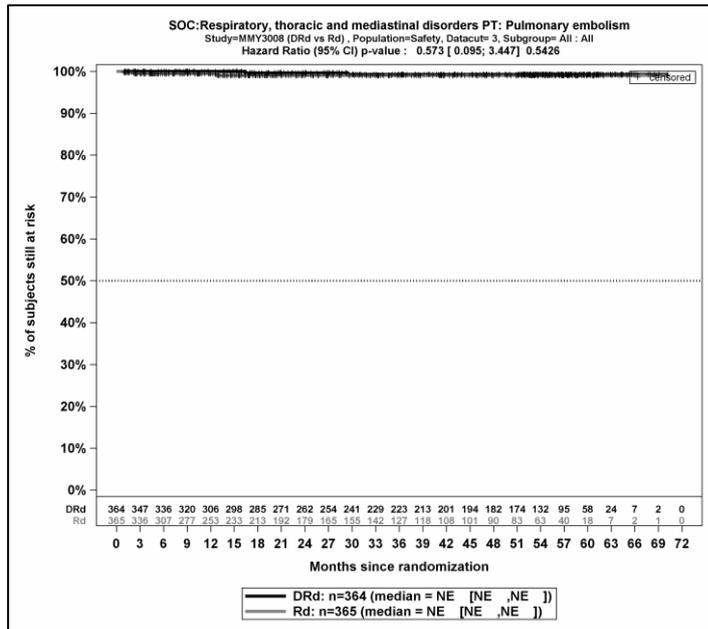
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Tachykardie ventrikulär, Safety-Population, 3. Datenschnitt



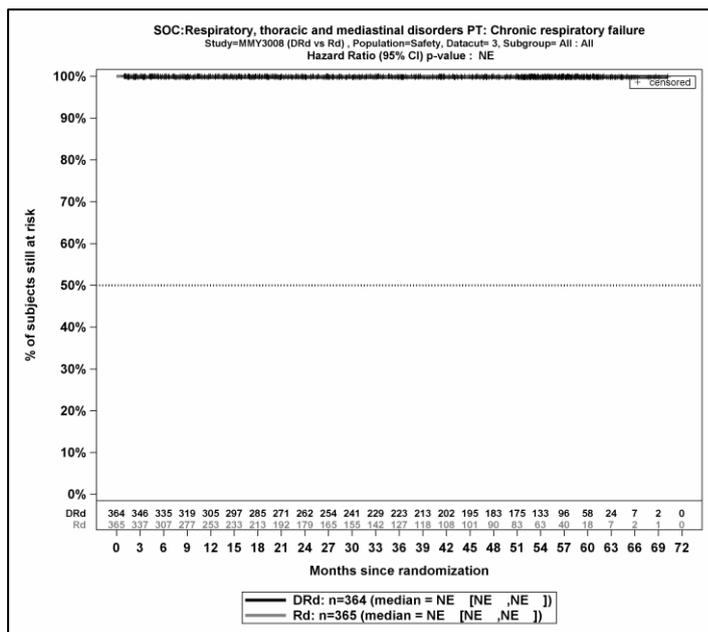
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Vorhofflattern, Safety-Population, 3. Datenschnitt



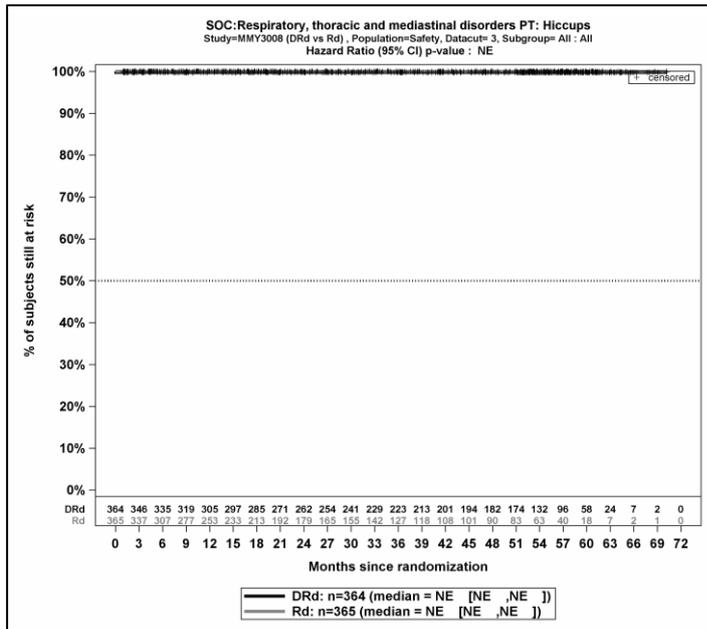
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt



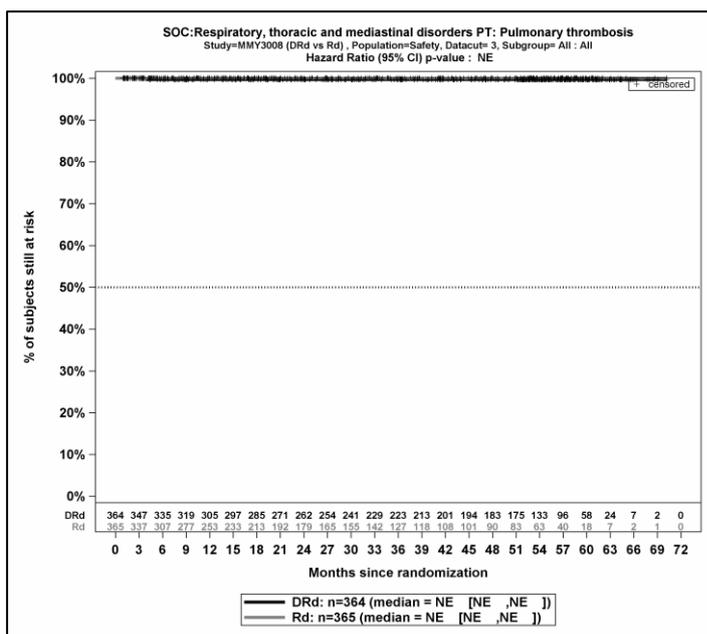
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



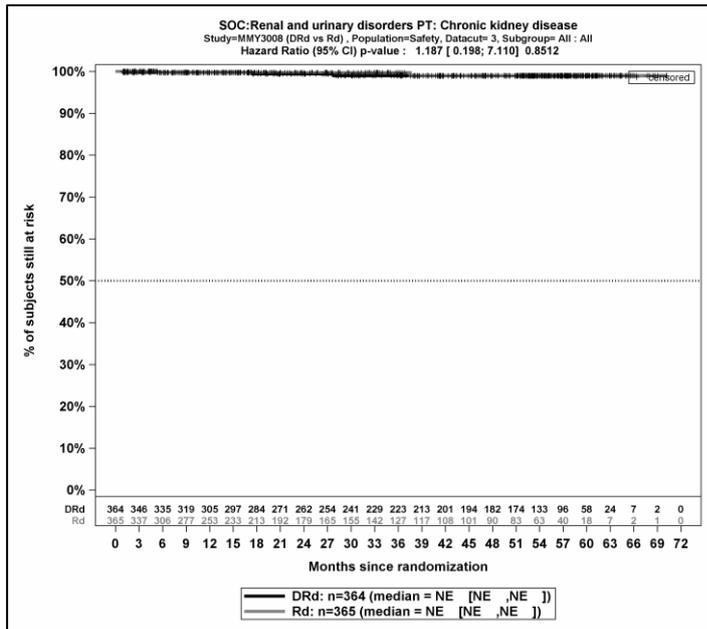
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Chronische respiratorische Insuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



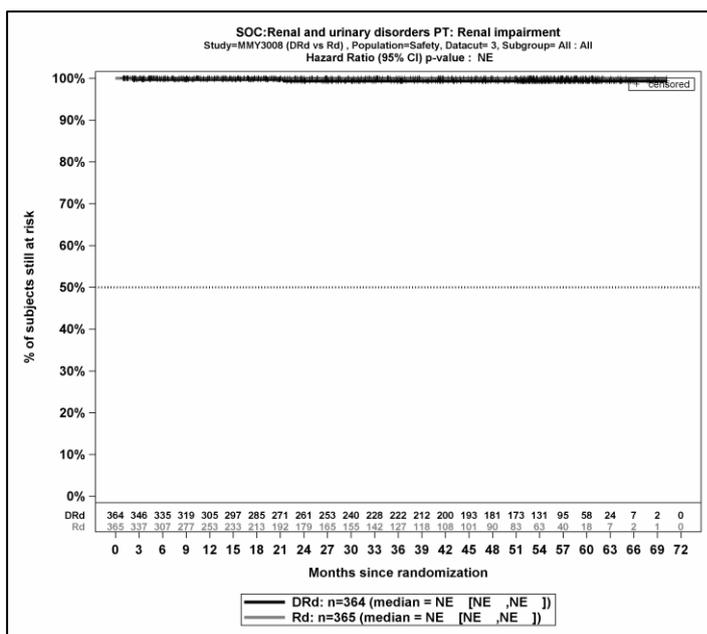
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schluckauf, Safety-Population, 3. Datenschnitt



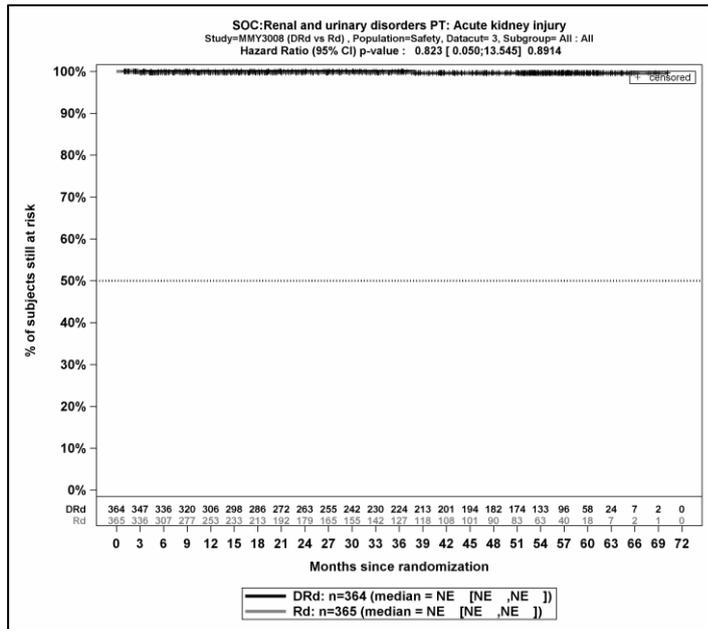
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Lungenthrombose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



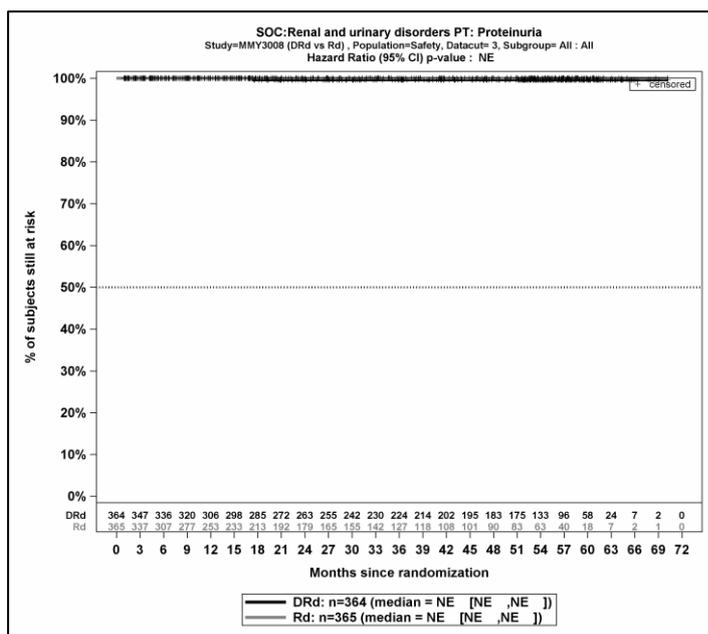
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



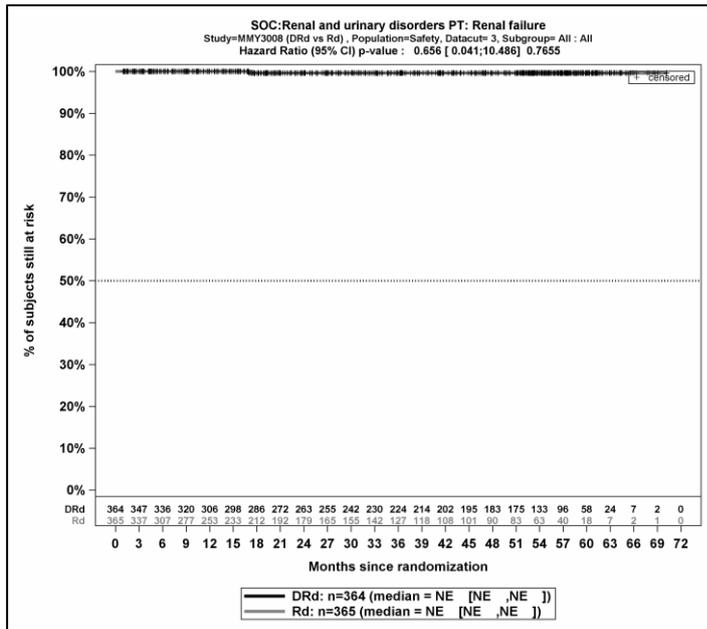
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Nierenfunktions-beinträchtigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



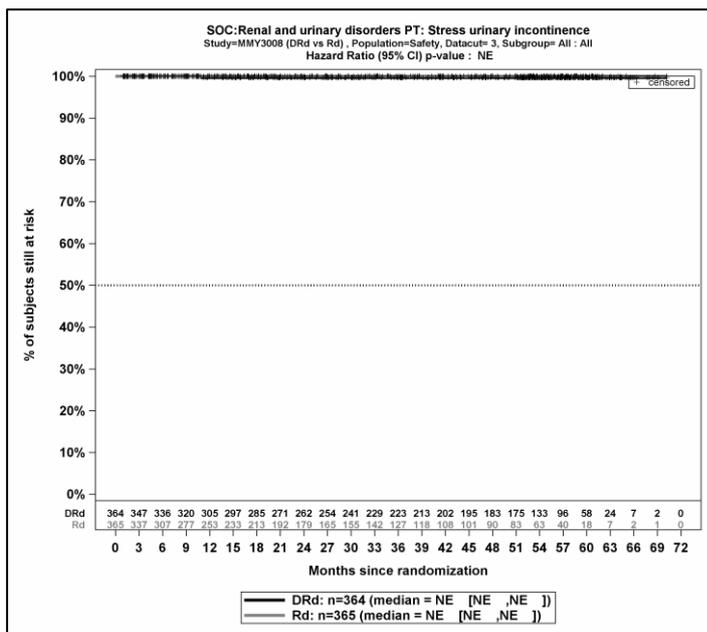
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



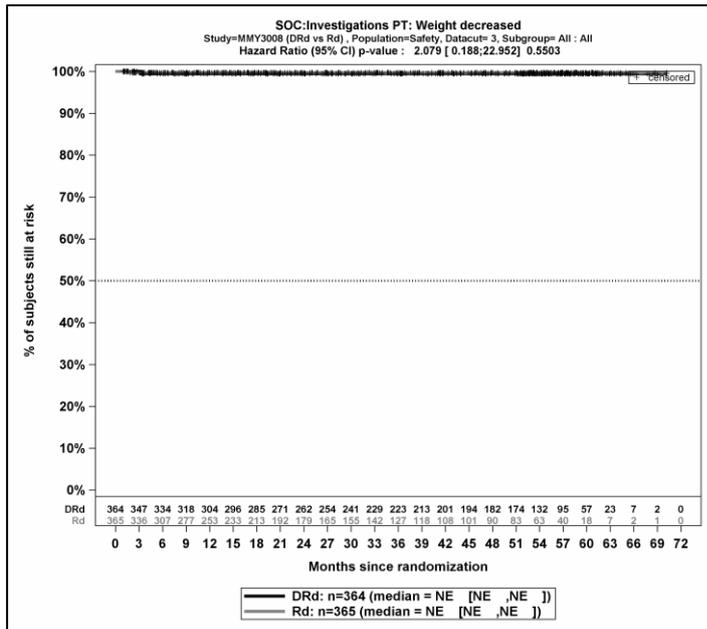
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Proteinurie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



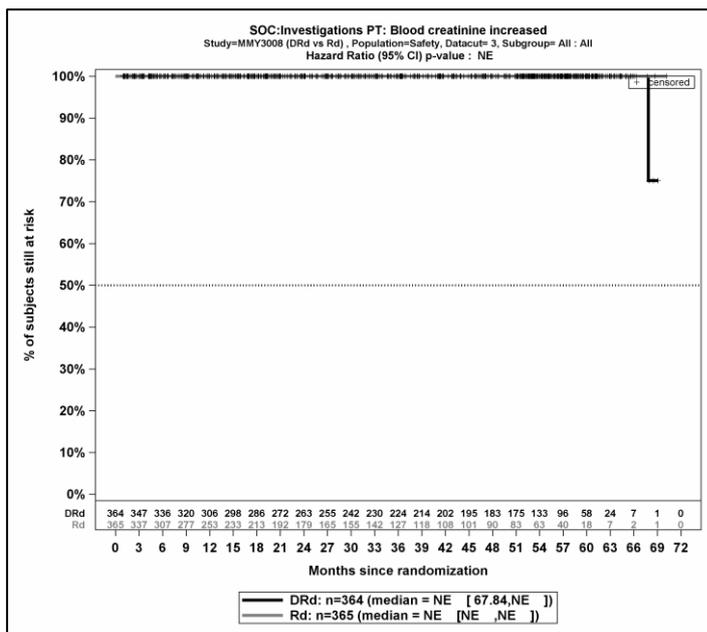
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt



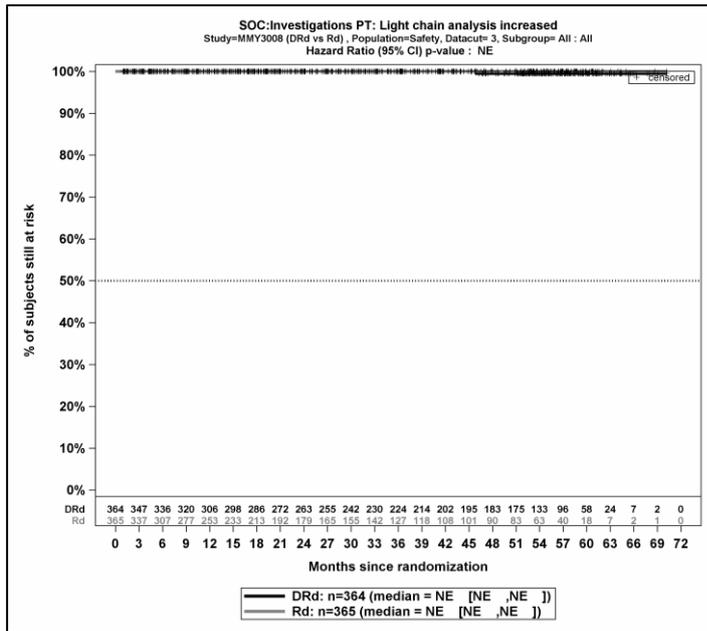
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Stress-Urininkontinenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt



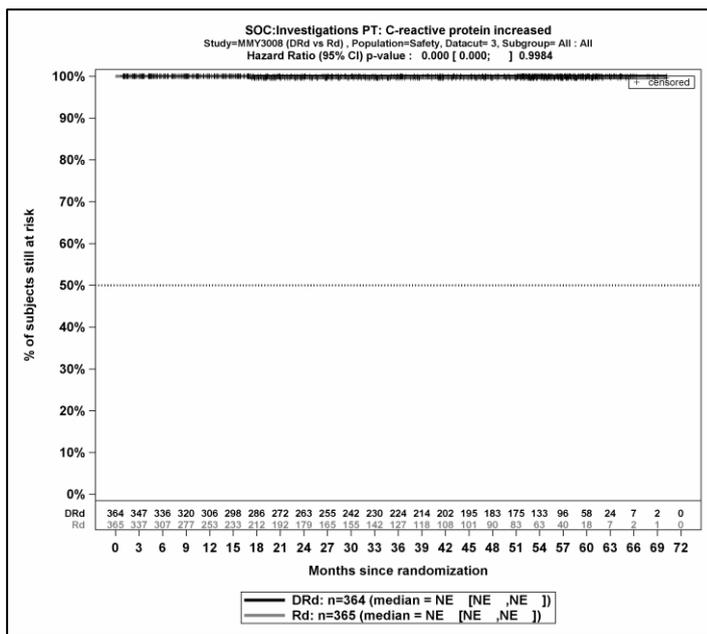
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



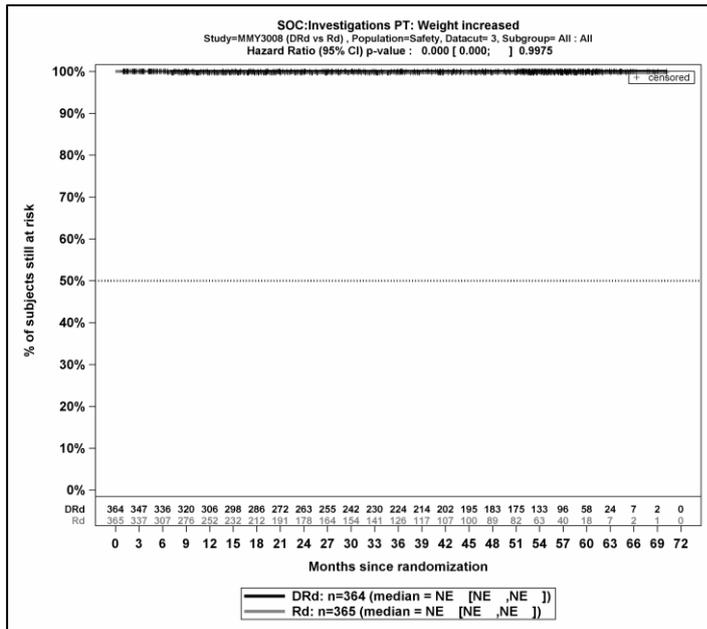
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Kreatinin im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



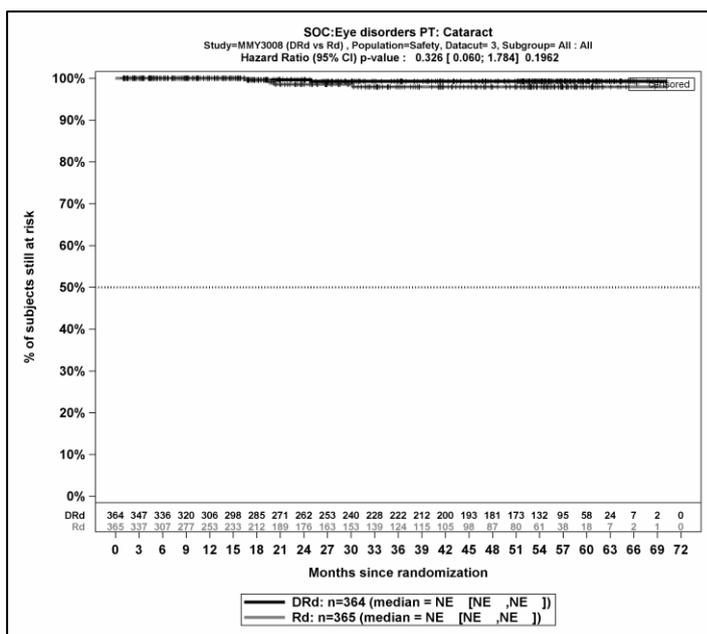
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Leichtketten erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



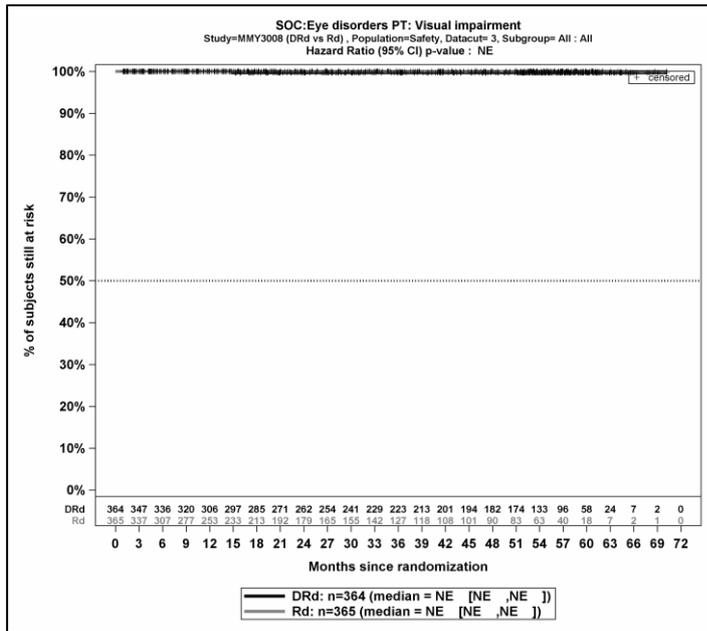
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT C-reaktives Protein erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



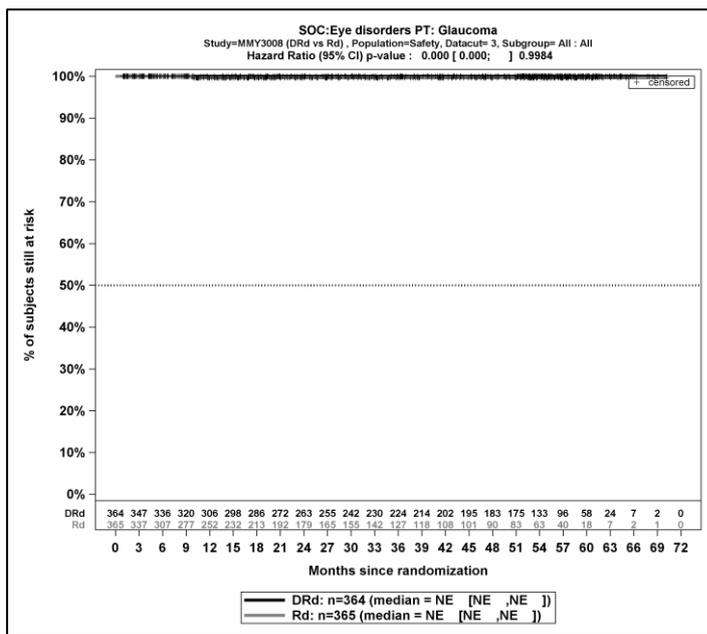
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt



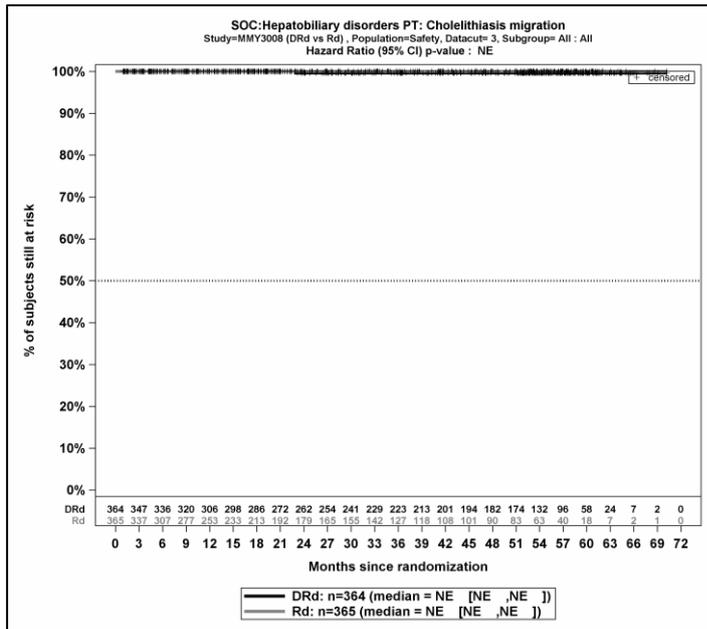
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt



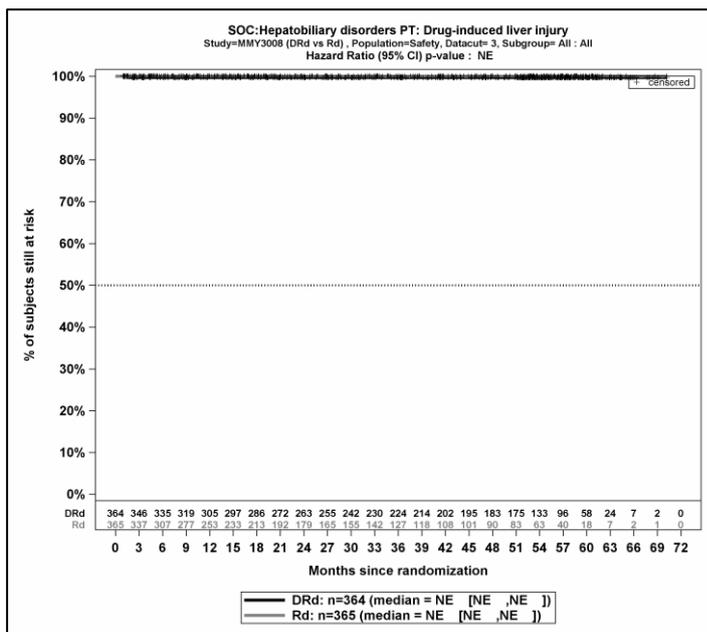
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schverschlechterung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



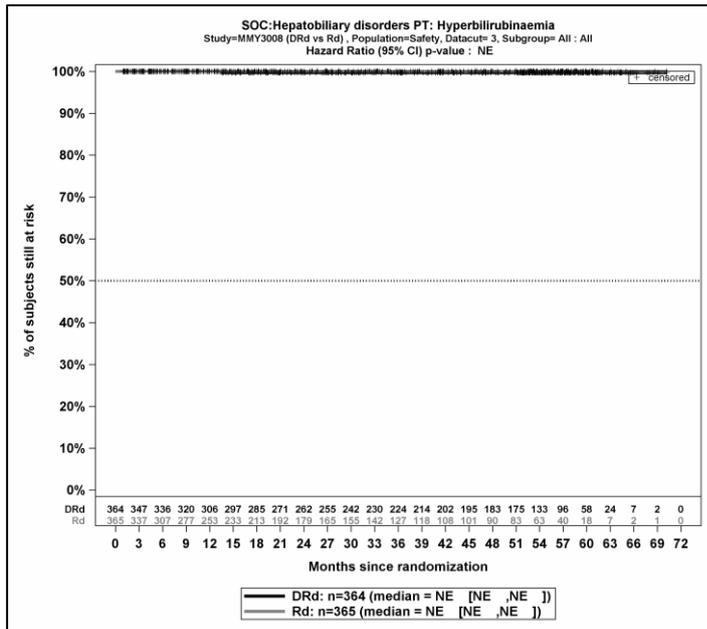
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Glaukom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



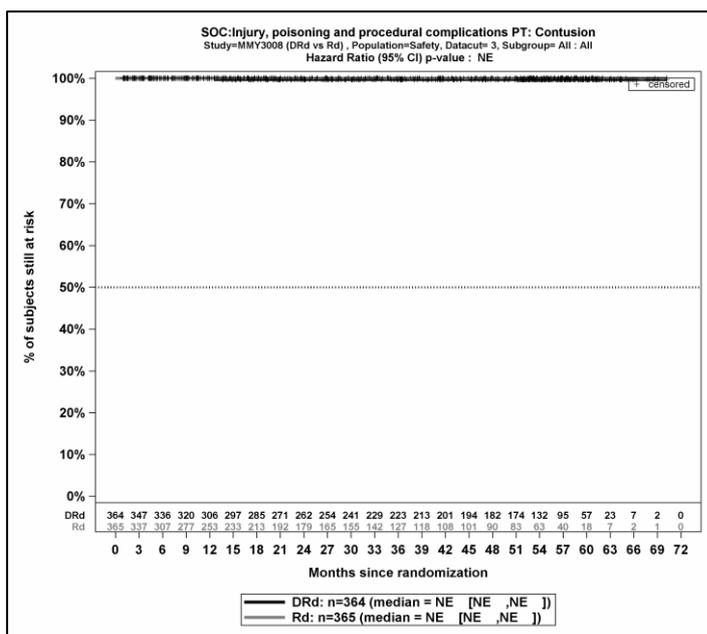
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Gallensteinmigration, Safety-Population, 3. Datenschnitt



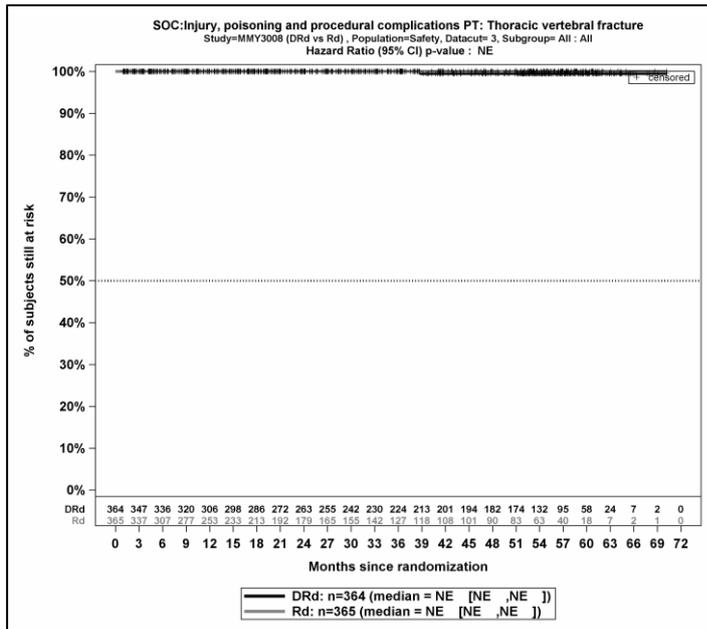
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Arzneimittelbedingter Leberschaden, Safety-Population, 3. Datenschnitt



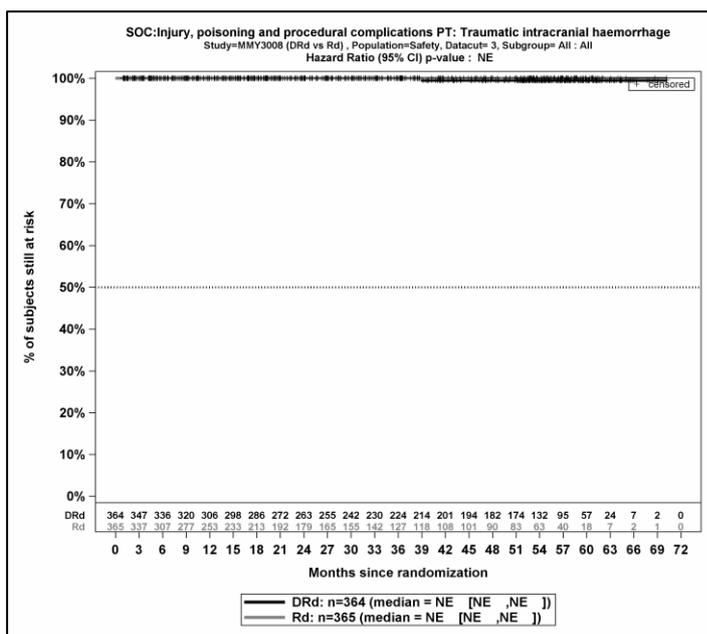
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hyperbilirubinämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt



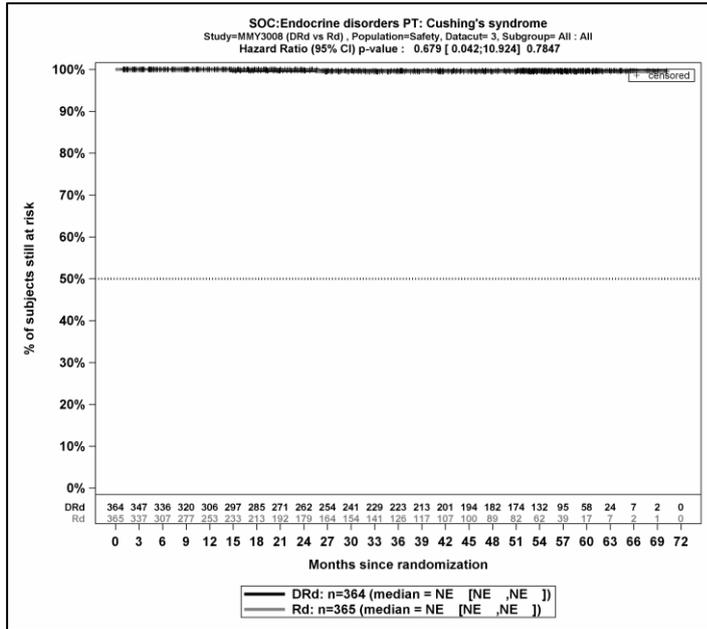
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Kontusion, Safety-Population, 3. Datenschnitt



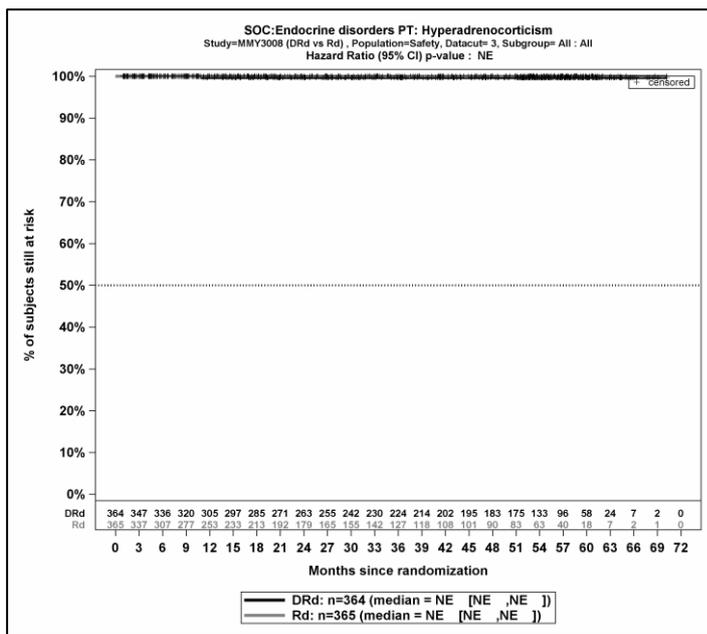
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Fraktur eines Brustwirbels, Safety-Population, 3. Datenschnitt



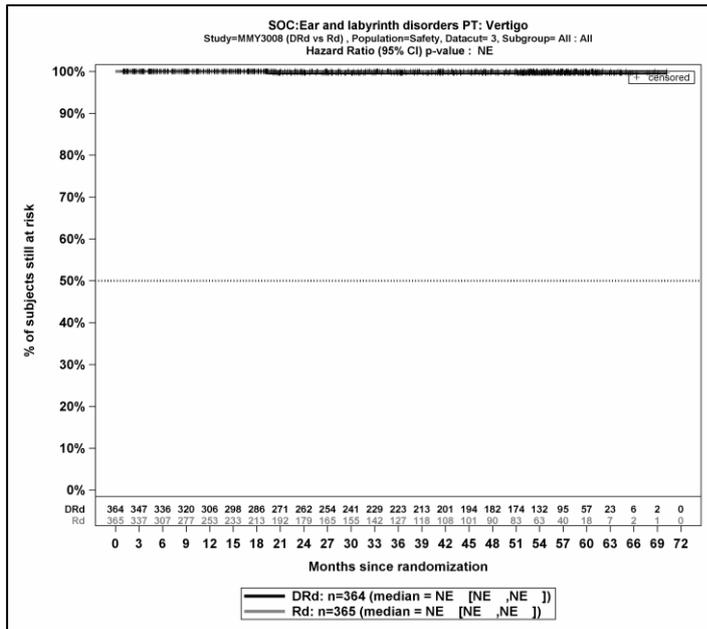
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Traumatisch bedingte intrakranielle Blutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt



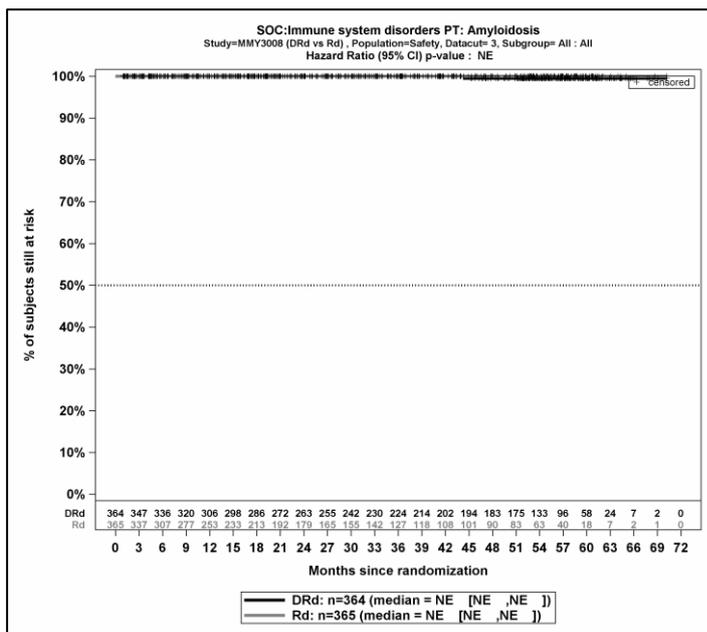
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Cushing Syndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt



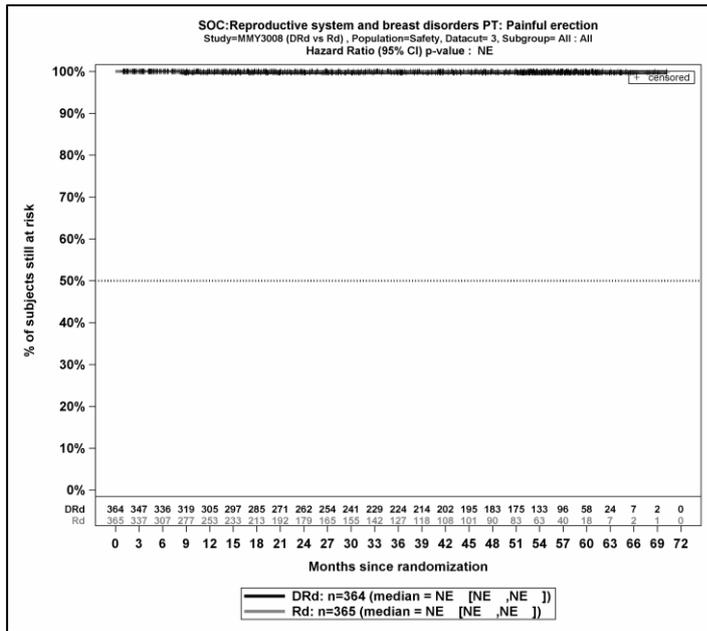
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Hyperadrenokortizismus, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Vertigo, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Amyloidose, Safety-Population, 3. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente)* - PT Schmerzhaftes Erektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt